238

ACTA NEUROVEGETATIVA

Zeitschrift für neurovegetative Anatomie, Physiologie, Pharmakologie und Pathologie mit ihren endokrinen Grenzgebieten unter besonderer Berücksichtigung der klinischen Medizin

Herausgegeben von

E. ANDERSON-Bethesda/USA · C. CORONINI-Wien · M. CRITCHLEY-London
E. GELLHORN-Minneapolis · R. LOPEZ PRIETO-Valladolid · A. LUNEDEI-Florenz · G. DE MORSIER-Genf · A. STURM-Wuppertal

Schriftleitung

E. ANDERSON, Bethesda/USA — C. CORONINI, Wien — A. STURM, Wuppertal

Band XIII, Heft 1

Mit 73 Textabbildungen

(Abgeschlossen am 11. November 1955)

BOSTON
FEB 2 1956
MEDICAL LIBRARY

Wien
Springer-Verlag
1956

Acta Neuroveg.

Die

Acta Neurovegetativa

erscheinen zwanglos in einzeln berechneten, in kurzer Folge zur Ausgabe gelangenden Heften, die zu Bänden von 400 bis 500 Seiten vereinigt werden.

Zur Veröffentlichung gelangen alle Arbeiten, die der Erforschung des vegetativen Nervensystems dienen. Diese Publikationen sollen aus den Gebieten der neurovegetativen Anatomie, Physiologie, Chemie, Pharmakologie und Pathologie und ihren endokrinen Grenzgebieten unter besonderer Berücksichtigung der klinischen Medizin sowie ihrer Spezialsparten Neues in übersichtlicher, klarer und möglichst knapper Form bringen und sollen auch einschlägige experimentelle Untersuchungsergebnisse umfassen.

Arbeiten können in deutscher, englischer, französischer oder italienischer Sprache veröffentlicht werden.

Manuskripte, bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. mit Genehmigung des Vorstandes, aus allen Ländern mit Ausnahme Deutschlands und der USA sind zu senden an:

Prof. Dr. C. Coronini-Cronberg, Wien, IX/71, Alserstraße 32, I/13.

Manuskripte aus Deutschland sind zu senden an:

Prof. Dr. A. Sturm, Medizinische und Nervenklinik der städtischen Krankenanstalten Wuppertal-Barmen, Heusnerstraße 29;

Manuskripte aus den USA sind zu senden an:

Evelyn Anderson, M. D., Chief, Section of Endocrinology, National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, Bethesda 14, Maryland, USA;

alle geschäftlichen Mitteilungen an:

Springer-Verlag Wien I, Mölkerbastei 5

Tel. U 26-5-60, Telegrammadresse: Springerbuch Wien.

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Band XIII **Heft 1**

Inhaltsverzeichnis

Seite

Sturm, A. und **W. Birkmayer.** Frau Prof. Dr. C. Coronini zum 70. Geburtstag 1

Weber, A. Expulsions de nucléoles hors des noyaux, dans des cellules pyramidales du cortex préfrontal, chez des malades atteints de troubles mentaux. (Avec 11 figures) 5

Jabonero, V. Neurohistologische Beobachtungen an den menschlichen Augenhäuten beim Röntgenglaucoma. (Mit 20 Textabbildungen) 18

Sturm, A. und **W. Wernitz.** Hormonjod im Gehirn. (Mit 8 Textabbildungen) 50

Wawersik, F. Experimentelle Untersuchungen über die hormonale Beeinflussung toxisch-infektiöser Gewebsreaktionen. II. (Mit 4 Textabbildungen) . . . 63

Ottaviani, G. e **G. Azzali.** Ricerche sull'azione di estratti di frazioni lipoidee di diencefalo sulla tiroide. (Con 21 Figure) 80

Leipert, Th. und **Th. Wanko.** Zur Frage der Hypoxie bei progressiver Muskeldystrophie 93

Kahr, H. Zum Syndrom des malignen Dünndarmkarzinoids. (Mit 4 Textabbildungen) 99

Hornykiewicz, O. Nachweis von 5-Oxytryptamin in dem von Kahr beschriebenen Karzinoid des Dünndarms. (Mit 1 Textabbildung) 110

Regelsberger, H. und **B. Hain.** Die automatische Registrierung des Elektrodermatogramms. (Mit 4 Textabbildungen) 112

Buchbesprechungen 125

Frau Professor Dr. C. Coronini
zum 70. Geburtstag

Als ich brieflich erfuhr, daß Frau Prof. *Coronini* demnächst ihren 70. Geburtstag feiern wird, glaubte ich zuerst, daß durch einen Schreibfehler ein Jahrzehnt zu hoch gegriffen wurde, daß es sich in Wirklichkeit um den 60. Geburtstag handelt; denn wer in den letzten Jahren Frau Prof. *Coronini* bei ihrer Arbeit am Mikroskop, bei der Diskussion ihrer histologischen Befunde und bei wissenschaftlichen Tagungen, sei es im Hörsaal oder auch im Bankettsaal, kennenlernte, der mußte sie um ein Jahrzehnt jünger schätzen. Aber in der Tat, Frau Prof. *Coronini* wurde am 27. XII. 1885 in Görz geboren. Nach kurzer Tätigkeit in einem Kriegsspital wurde sie 1916 Mitarbeiterin von Prof. *Maresch*, der damals die Prosektur des Lainzer Krankenhauses und ab 1923 das Pathologisch-anatomische Institut der Universität Wien leitete. Als Oberassistentin an diesem Institut zeichnete sich Frau Prof. *Coronini* neben gediegener wissenschaftlicher Arbeit vor allem durch ihre hervorragenden organisatorischen und didaktischen Fähigkeiten aus. Es gibt fast keinen medizinischen Ordinarius in Österreich, der nicht bei ihr als Student am Sektionstisch oder Mikroskop famuliert hätte. Jahrelang oblag ihr auch die Ausbildung der medizinisch-technischen Assistentinnen.

1931 habilitierte sich Frau *Coronini* mit einer gründlichen Studie über die Lymphogranulomatose. In den folgenden Jahren widmete sie sich bakteriologischen Problemen auf dem Gebiet der Tuberkulose. 1938 wurde sie außerplanmäßiger Professor und übernahm die Leitung der Prosektur des Lainzer Krankenhauses, an der sie als junge Assistentin ihre berufliche Laufbahn begonnen hatte. 1945 wurde sie Prosektor des Kaiserin-Elisabeth-Spitals in Wien. Ihre Emeritierung 1951 bedeutete für sie keine Pause in ihrer umfangreichen und unermüdlichen Tätigkeit, sondern nur einen Wechsel der Arbeitsstätte vom Kaiserin-Elisabeth-Spital zu einem Forschungslabor, das ihr Prof. *Bieling* im Hygienischen Institut der Universität Wien einräumte. Hier konnte sie sich ganz in die seit 1945 begonnenen neurohistologischen Arbeiten vertiefen, die durch Anwendung besonderer Versilberungsverfahren eine neue Welt der funktionellen Morphologie zur Darstellung brachten. Durch ihre grundlegenden Arbeiten über neurosekretorische Vorgänge in der Hypophyse gewann sie Anteil an einer Forschungsrichtung, die unsere bisherigen Vorstellungen über nervöse Strukturen und Nervenfunktionen in sehr wesentlichen Punkten korrigiert und neuen, auch klinisch hoch bedeutsamen Fragestellungen zuwendet.

Frau Prof. *Coronini* ist aber mehr als eine gute Organisatorin ihres Arbeitskreises, mehr als eine erfolgreiche Wissenschaftlerin am Mikroskop, sie wurde in den letzten Jahren dadurch, daß sich immer mehr Schüler und neurovegetativ interessierte Ärzte um sie scharten, ein Mittelpunkt der österreichischen neurovegetativen Forschung — und zwar in der Art, wie die Mutter Mittelpunkt einer kinderreichen Familie wird. Sie wurde eine Mutter, die auf Zucht und Ordnung unter den Kindern hält und mit Gerechtigkeit und Liebe ihre Kinder betreut, selbst aber abhold jeder Zurschaustellung von Gefühlsäußerungen der Liebe, Anhänglichkeit und Verehrung seitens ihrer Kinder. Daher wird auch jede Glückwunschadresse, die ihr Leben würdigt, der Jubilarin widerstreben; aber eine solche Würdigung ist notwendig zur Besinnung auf wahre Werte, und zwar nicht nur aus dem Munde eines ihrer Schüler im Namen aller, sondern auch aus der Hand eines dem Lebenskreis der Jubilarin Fernstehenden.

Als ich auf einer internationalen wissenschaftlichen Tagung in Traunkirchen im Juli 1949 Frau *Coronini* erstmalig kennenlernte, da beglückte mich die mir von Frau *Coronini* gebotene Möglichkeit einer innigen Zusammenarbeit an dem gemeinsamen (damals von Deutschland aus sehr schwierig realisierbaren) Ziel, die an der neurovegetativen Forschung interessierten Ärzte aller Fachdisziplinen der Medizin zu wissenschaftlichen Aussprachen im internationalen Rahmen zu vereinen. Inzwischen sind mehr als 6 Jahre eines in der Schriftleitung der „Acta neurovegetativa" und in der Organisation von neurovegetativen Symposien gemeinsamen Weges vergangen. Die Harmonie unserer Zusammenarbeit vertiefte sich mehr und mehr. Das Geburtstagsjubiläum ist mir der willkommene Anlaß, dafür meinen aufrichtigen Dank zu sagen.

Als Frau Prof. *Coronini* am 1. X. 1955 auf dem Festbankett des Straßburger Symposions als die allseits gefeierte und verehrte Präsidentin der neugegründeten Internationalen Gesellschaft für neurovegetative Forschung eine kurze Tischrede in französisch, deutsch, englisch und italienisch hielt und am Ende ihrer Rede einen italienischen Kollegen zu einem lauten „Evviva" begeisterte, da entsprach dieser Ruf wahrhaft der allgemeinen Vox populi. Möge dieser Ruf noch auf vielen neurovegetativen Symposien für unsere Jubilarin ertönen! Dies wünscht im Namen des Vorstandes der Internationalen Gesellschaft für neurovegetative Forschung, im Namen der Schriftleitung der „Acta neurovegetativa", in tiefer Verehrung

Alexander Sturm

In den Kriegs- und Nachkriegsjahren nahm die Zahl der Patienten mit vegetativen Beschwerden beträchtlich zu. Allen klinischen Ärzten war es alsbald klar, daß diese neuen Krankheitsformen sich weder in das Bild der Neurose fügten, noch als neurasthenische Zustände zu klassifizieren waren. Diese klinischen Beobachtungen, die jeder einzelne Fachexperte auf seinem Gebiet machen konnte, führten zum Zustandekommen eines losen Diskussionskreises, in dem durch Aussprachen und Mitteilung gegenseitiger

Erfahrungen eine Klärung dieser Erscheinungsformen versucht wurde. Es war damals allen Beteiligten klar, daß diese modifizierten Krankheitsbilder durch die besonderen Milieubelastungen der Zeit entstanden und als Ausdruck einer veränderten Reaktionsweise des gesamten vegetativen Systems anzusehen waren. Als der Kreis der ärztlich Interessierten ständig zunahm, tauchte die Frage einer organisatorischen Gliederung auf. In einer Zeit, in der alle Kräfte auflösenden, ungebundenen und völlig ungerichteten Ideen zustrebten, entstand der Gedanke zur Gründung einer medizinischen Gesellschaft, die synthetisch alle zerstreuten Fachdisziplinen vereinen sollte und die sich eine ganzheitliche medizinische Betrachtungsweise der Lebensvorgänge zur Aufgabe machte — der Gesellschaft zur Erforschung des vegetativen Systems. Als nun der Plan so weit gereift war, daß an seine organisatorische Durchführung gedacht werden konnte, tauchte die obligatorische Frage nach einem Präsidenten auf. Durch die zu dieser Zeit erschienene Arbeit von Frau Prof. *Coronini*, in welcher sie über nervale Elemente auf Grund einer modifizierten Versilberungsmethode berichtet hatte, war ein entsprechender Konnex hergestellt. Im medizinischen Wien als Inbegriff einer äußerst korrekten, streng sachlichen wissenschaftlichen Forscherin bekannt und geschätzt, erschien sie als geradezu prädestiniert, eine Gesellschaft zu repräsentieren, in der die Gefahr bestand, daß infolge des weit gesteckten Zieles alle möglichen medizinischen Außenseiter Unterschlupf zu finden trachteten. Sie wurde daher auch beim ersten Vorschlag übereinstimmend von allen Beteiligten zum Präsidenten gewählt.

Der weitere Weg war nun gewiß nicht leicht. Im konservativen Wien eine neue Gesellschaft einzuführen und ihr einen Daseinszweck zu verschaffen, erforderte nicht nur erheblichen Arbeitseinsatz, sondern auch ein gerütteltes Maß an Tatkraft und nicht zuletzt an Takt. Herr Prof. *A. Wiedmann*, Vorstand der Universitätsklinik für Geschlechts- und Hautkrankheiten, stellte der Gesellschaft den Hörsaal seiner Klinik zu ihren Sitzungen zur Verfügung, und im Sommer 1949 kam es zum ersten Zusammentreffen mit Herrn Prof. *A. Sturm* aus Deutschland und seiner Arbeitsrichtung. Herr *O. Lange* (Springer-Verlag Wien), der sich neuen Ideen stets sehr aufgeschlossen zeigt, ermöglichte dann die Gründung der „Acta neurovegetativa" als Sprachrohr der Gesellschaft. Frau Prof. *Coronini* übernahm nun neben ihrer Tätigkeit am Hygiene-Institut Wien bei Prof. *R. Bieling* und neben den bedeutenden Arbeitsanforderungen für die Gründung und Einführung der vegetativen Gesellschaft auch noch die Schriftleitung dieses Archives. Als Bestätigung und Krönung ihres unermüdlichen Einsatzes wurde am 28. September dieses Jahres anläßlich des Symposions in Strasbourg die internationale Gesellschaft für neurovegetative Forschung ins Leben gerufen, ein Erfolg, zu dem ihre bewundernswerte Tatkraft und Organisationsgabe, verbunden mit unbestechlicher Rechtlichkeit und weiser Beschränkung auf das Mögliche wesentlich beigetragen haben. Frau Prof. *Coronini* besitzt die eigentlich nicht ganz österreichische Eigenschaft, jedermann ihre Meinung offen ins Gesicht zu sagen, jedoch nie, um zu verletzen, sondern immer nur, um dem Betreffenden durch eine Korrektur zu helfen, ihn zu führen und zu fördern. Dies, verbunden mit ihrer stets bereiten warmen Mensch-

lichkeit, machte sie zum idealen Lehrer und hat ihr die unbegrenzte Hochachtung und Wertschätzung aller eingetragen, die jemals den Vorzug hatten, mit ihr und unter ihrer Führung zu arbeiten.

Wir möchten ihr aus Anlaß ihres 70. Geburtstages freimütig unsere Bewunderung gestehen und ihr versichern, daß wir glücklich sind, in den vergangenen Jahren den Weg unter ihrer Leitung geschritten zu sein. Darüber hinaus wünschen wir ihr, daß sie noch viele Jahre mit der gleichen Vitalität, Schaffenskraft und Freude an ihrem Werk auf ihrem Arbeitsgebiet tätig sein möge, und möchten ihr für all ihre aufgewandte stete Hilfsbereitschaft und Mühe unseren aufrichtigsten und wärmsten Dank sagen.

Walther Birkmayer

Die in diesem Heft vereinigten Arbeiten sind
Frau Prof. Dr. C. Coronini zum 70. Geburtstag gewidmet.

Expulsions de nucléoles hors des noyaux, dans des cellules pyramidales du cortex préfrontal, chez des malades atteints de troubles mentaux

Par

A. Weber*

Avec 11 figures

Les séries de coupes colorées par l'argent réduit, qui m'ont servi dans ces recherches, ont été préparées soit au Laboratoire central du Manhattan State Hospital de New York, ou bien à l'Institut d'Anatomie de l'Université de Genève, grâce à l'utilisation de fragments cérébraux, fixés immédiatement après leur exérèse par biopsie, au niveau de l'aire 9 du lobe frontal, chez des malades atteints de troubles mentaux, tels la schizophrénie ou la manie dépressive.

Le liquide fixateur employé dans chaque cas est constitué par l'association d'une solution aqueuse d'aldéhyde formique à 40%, avec des dissolvants des lipides, en milieu acide. L'imprégnation argentique de la pièce dans sa totalité, n'est qu'une modification de la technique de *Bielschowsky*. Dans ces conditions, il est possible d'obtenir des coupes à la paraffine sériées et minces, qui montrent des détails cytologiques dans les éléments des divers tissus, ou dans les terminaisons nerveuses les plus ténues. L'emploi de grossissements très puissants du microscope, en lumière ordinaire ou polarisée, confirme les bons résultats de ce fixateur S. W. 24, qui est très pénétrant; ils peuvent être comparés, dans une certaine mesure, à ceux que procurent des solutions tamponnées de tétroxyde d'osmium.

N'ayant pas eu la possibilité d'examiner chez des sujets sains, dans des conditions identiques de fixation très précoce, des fragments d'écorce cérébrale provenant de l'aire préfrontale indiquée précédemment, j'ai dû renoncer à l'étude des synapses axo-somatiques, dont les variations, dans cette région corticale, échappent pour le moment du moins, à toute appréciation sérieuse. Je me suis donc borné à l'examen de modifications nucléaires qui, par comparaison avec ce qui se passe chez les animaux en bonne santé, ne semblent pas de nature normale.

Les aspects des nucléoles que j'ai observés, sont presque totalement identiques à ceux décrits par *Cajal* (1903). A la manière de mures, ils sont cons-

* Travail subventionné par l'American Swiss Foundation for scientific Exchange of New York.

titués par une agglomération de petites vésicules sphériques (fig. 1, A), dont la couche superficielle est fortement teintée par l'argent réduit, tandis que leur contenu reste clair; il est dépourvu de grains et d'après *Caspersson* (1947), renferme des acides aminés. *Faller* (1944) n'y a trouvé que rarement des polysaccharides et jamais de réaction nucléale. Ces sphérules sont réunies entre elles par une substance que l'imprégnation argentique colore souvent assez fortement, parfois à peine; d'après *Davidson* (1947), elle réagirait positivement avec la méthode de *Feulgen* et correspondrait à de l'acide désoxyribonucléique.

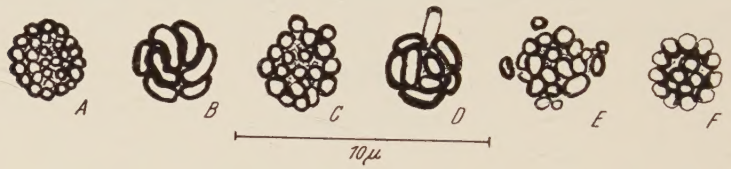


Fig. 1. A Nucléole dont les vésicules ne manifestent pas une grande activité élaboratrice. (Femme de 53 ans.) B Nucléole dont les vésicules sont allongées et très gonflées. (Homme de 38 ans.) C et D Vésicules gonflées faisant saillie à la surface de la sphère nucléolaire. (Femme de 53 ans.) E Vésicules se détachant du nucléole, donnant ainsi naissance à des paranucléoles, mais qui sont peut-être encore rattachés à l'ensemble des autres sphérules par une substance non colorée par l'argent. (Femme de 53 ans.) F Nucléole au début de son autolyse dans le neuroplasme. (Jeune fille de 17 ans.)

Dans la cellule nerveuse, la structure du nucléole en forme de mure peut être considérée comme normale; mais dans les préparations que j'ai examinées, l'aspect nucléolaire est très variable. Ainsi, je suis arrivé à la conviction que les manifestations les plus nettes des troubles métaboliques de l'écorce cérébrale chez ces malades atteints de troubles mentaux correspondent à une suractivité du noyau de leurs neurones, spécialement du nucléole.

Depuis les travaux de *Landström*, *Caspersson* et *Wohlfart* (1941) et ceux de *Hydén* (1943), on sait avec certitude que le nucléole de la cellule nerveuse est un centre actif d'élaboration d'acides nucléiques et de protéines. *C.* et *O. Vogt* (1946 et 1947) ont supposé avec raison, que la forme et les dimensions des vésicules nucléolaires étaient en rapport avec l'intensité de ces phénomènes de synthèse. J'ai constaté en effet très souvent dans mes préparations, comme un gonflement progressif de ces sphérules, qui permettrait d'admettre qu'une sécrétion s'accumule dans leur intérieur; parfois l'une d'entre elles fait une forte saillie à la surface du nucléole et se videra dans le suc nucléaire, d'après les observations de *Faller*. Le relief ainsi formé à la périphérie du nucléole peut être semi-sphérique ou semi-ovalaire (fig. 1, C et D); lorsque toutes les vésicules d'un nucléole prennent ainsi un profil oblong, ce corpuscule nucléaire n'en reste pas moins globuleux (fig. 1, B). Il donne alors, lorsque il est sectionné transversalement, l'impression d'un amas de très petites bananes, accolées les unes aux autres; quelquefois l'une d'entre elles se sépare de ses voisines, probablement sous l'influence d'un phénomène naturel et non par l'effet d'une dissociation

artificielle, due à l'action du rasoir. Il en est de même pour les nucléoles en forme de mure (fig. 1, E); les vésicules qui s'en détachent donneraient peut-être naissance aux corpuscules nucléaires accessoires ou paranucléoles de *Cajal* (*Vigier*, 1900; *Faller*, 1944).

J'ai tout d'abord étudié la situation des nucléoles dans les noyaux des diverses cellules pyramidales de l'aire corticale envisagée, chez deux malades frappés de troubles mentaux, une femme de race blanche, âgée de 53 ans, atteinte de schizophrénie et chez un homme, également de race blanche, de 56 ans, souffrant de manie dépressive; aucun de ces deux patients n'a jamais été traité par des chocs de nature électrique ou chimique. Chez la première, j'ai examiné les noyaux de 1129 cellules nerveuses, de 1178 chez le second. Le tableau ci-dessous résume mes constatations:

	Nucléole sans contact avec la membrane du noyau:	Nucléole au contact de la membrane du noyau:	Nucléole dans la membrane du noyau:	Nucléole dans le neuroplasme:	Nucléole dans le neuropile:
Femme, 53 ans:	64,21%	32,17%	0,17%	1,32%	0,53%
Homme, 56 ans:	63,49%	33,70%	0,16%	1,10%	0,008%

Après ces observations, le problème qui se pose en tout premier lieu, est celui du mécanisme de la sortie du nucléole hors du noyau et même hors de la cellule; aucun des aspects que peut montrer ce corpuscule nucléaire ne semble correspondre aux mouvements amiboïdes que lui attribuait *Vigier*. La question n'est pas encore éclaircie, alors que récemment encore, on la résolvait par la négative; on supposait comme *Nemiloff* (1908) par exemple, que le rasoir du microtome était capable de rompre la membrane nucléaire et de provoquer ainsi l'irruption du nucléole dans le neuroplasme. Une discussion assez brève à ce sujet, sans conclusion nette, se trouve résumée par *G. Hertwig*, dans le grand Traité d'Histologie de *W. v. Moellendorff* (1929). Avec les techniques modernes et l'amélioration indiscutable de la méthode des inclusions à la paraffine ou du mécanisme des microtomes, on ne peut plus douter à mon avis, de la réalité de cette expulsion; seul le détail de ses phases successives reste encore enveloppé d'obscurité.

La rupture de la membrane du noyau n'entraîne pas nécessairement la dégénérescence de ce dernier. En effet, *Andrews* (1902 et 1915), pratiquant la centrifugation de cellules végétales, a provoqué l'éruption du nucléole à travers la membrane nucléaire, sans qu'il se produise alors aucune altération durable du noyau ou bien de la cellule. D'autre part, *Boels* (1953) a mis en évidence dans les noyaux des ovocytes, chez *Artemia salina*, ou même dans ceux des cellules hépatiques chez l'Homme, lors de maladies aiguës ou produites par des virus, des granules d'acide désoxyribonucléique, colorés positivement par la technique de *Feulgen*, qui s'appliquent sur la membrane

nucléaire, la repoussent et soulèvent ainsi une sorte de pseudopode; cette dernière excroissance se libère ensuite et le granule pénètre dans le cytoplasme, dont il est parfois expulsé jusqu'à la surface de la cellule.

Ce rejet d'un surplus de matiére chromatique n'est pas nécessairement accompagné par la dégénérescence du noyau. Il en est de même en ce qui concerne l'émission de bourgeons nucléaires observés par *Hogue* (1952)

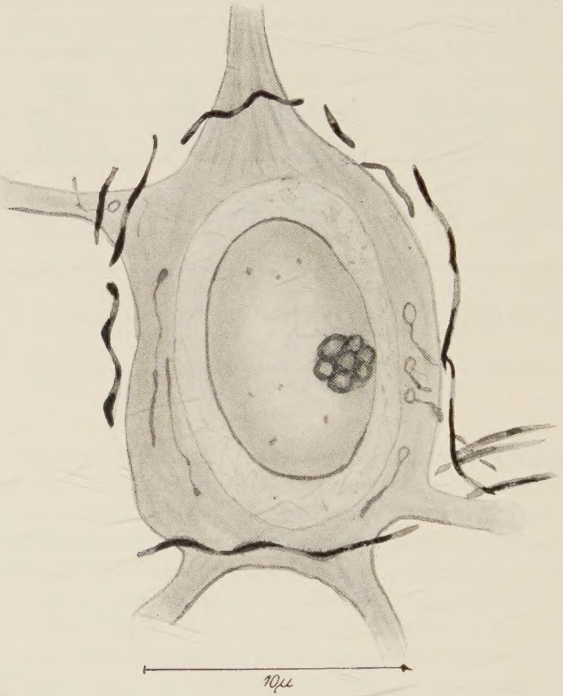


Fig. 2. Dans une cellule pyramidale, le nucléole est au contact de la membrane nucléaire, qui est amincie sur une assez grande étendue. (Femme de 53 ans.)

dans des cultures de cellules nerveuses provenant du cerveau de foetus humains. Cependant il est bien probable que les phénomènes rencontrés dans des éléments explantés *in vitro* ne peuvent être considérés comme totalement normaux, malgré les nombreux exemples fournis par *Bourne* (1951), qui tendraient à prouver que la plupart des manifestations de l'activité des cellules en culture ne correspondent pas à des réactions de souffrance.

Dans les noyaux de cellules pyramidales que j'ai examinés, si le nucléole n'entre pas en contact avec la membrane nucléaire, celle-ci possède dans son ensemble une courbure régulière, une épaisseur constante et l'apparence d'un double contour; il n'en est pas de même lorsque, par un mécanisme que nous ignorons, le nucléole arrive à la toucher. A ce niveau et sur une

étendue qui peut atteindre environ le quart du pourtour du noyau, lorsque le rasoir a sectionné le nucléole dans sa partie la plus large, cette membrane apparaît comme une ligne extraordinairement mince (fig. 2). Il est possible qu'il n'y ait là qu'une apparence; cette modification d'aspect ne concerne sans doute pas l'épaisseur réelle de la membrane, mais uniquement les conditions suivant lesquelles se déposent à son voisinage immédiat, des sub-

Fig. 3. Cellule pyramidale dont le nucléole sorti du noyau se trouve en plein neuroplasme, tandis que dans la membrane nucléaire, la zone mince indiquant le point de son éruption se trouve du côte opposé. (Femme de 53 ans.) (Figure empruntée aux Acta anatomica, 1955, 23.)

stances élaborées par le nucléole. Elles s'accumuleraient sur elle, au moment de la fixation (*Afzelius*, 1955) et seraient formées principalement, d'après *Hydén* (1943) par des ribosenucléotides, qui lui procureraient ainsi une largeur usurpée.

Cette région mince de la membrane nucléaire persiste un certain temps après que le nucléole a été expulsé, puis se rétrécit progressivement, mais ne correspond plus à l'endroit où il s'est placé dans le neuroplasme; on sait en effet, depuis les observations micro-cinématographiques de *Pomerat* (1952), de *Hintzsche* et de *Schenker* (1953 et 1954), que dans les cultures de tissus d'origine épithéliale, les noyaux subissent dans la cellule, une rotation de vitesse variable, mais indiscutable. Sur la fig. 3, la fixation a surpris une de ces phases, au moment où le sphéroïde nucléaire montre la zone

mince de sa membrane à l'opposé du point d'arrêt du nucléole dans le neuroplasme. Cette partie ténue de la membrane est extrêmement réduite dans la figure suivante et se trouve assez loin du nucléole, à l'un des pôles du noyau (fig. 4). Mes observations semblent bien démontrer que ce n'est pas seulement le contenu nucléaire mais aussi sa membrane qui est entraînée dans une même rotation.

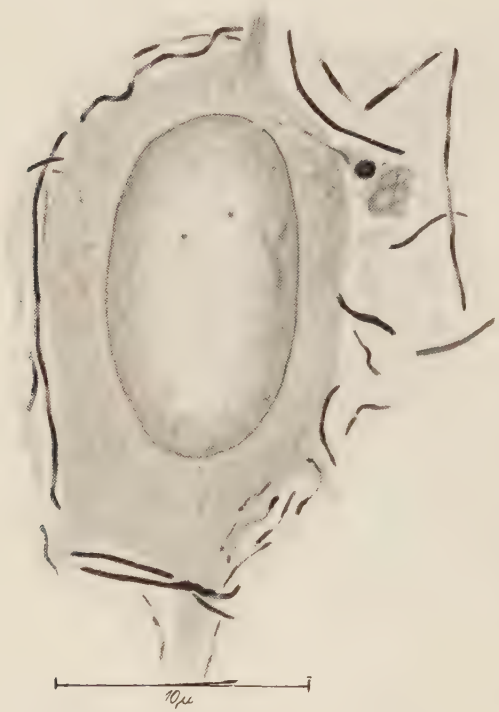


Fig. 4. Cellule pyramidale dans laquelle le nucléole sorti du noyau a été expulsé dans le neuropile; une seule de ses sphérules est encore fortement colorée par l'argent, les autres, en pleine autolyse, sont à peine teintées. En haut à droite, on constate encore très réduite, la zone mince de la membrane nucléaire indiquant le point d'expulsion du nucléole. (Jeune fille de 17 ans.)

Par quel mécanisme le nucléole s'est-il évadé du noyau? Est-ce par rupture de la membrane nucléaire, comme dans les expériences de *Andrews*, ou bien grâce à sa disparition au contact de la petite sphère nucléolaire? Y a-t-il formation d'un bourgeon du noyau, qui se détache lorsque le nucléole y est entré, d'une manière comparable à ce qu'a observé *Hogue*? Il est très difficile de répondre à ces différentes questions. Au niveau où se passe ce phénomène, la membrane nucléaire semble d'une telle minceur qu'elle est presque toujours invisible avec la technique que j'ai employée. Cependant, à la périphérie du noyau d'une cellule pyramidale de moyenne taille, j'ai pu constater très nettement que le volumineux nucléole se trouvait à l'intérieur d'une véritable poche de la membrane extraordinairement ténue, qui communiquait encore avec le contenu nucléaire; le nucléole y était entouré d'une couche bien visible de caryoplasme (fig. 5). Je décrirai plus loin les inclusions paranucléolaires colorées par l'argent dans ce noyau; l'une d'entre elles semble avoir été entraînée par un courant du suc nucléaire, jusqu'à l'entrée du bourgeon.

Le plus souvent, au moment de son expulsion, le nucléole est comme encastré dans la membrane nucléaire, sans qu'on puisse affirmer qu'il s'agit de la rupture de cette mince barrière ou de la formation d'un bourgeon du noyau, à paroi invisible.

Dans un cas étrange, observé une seule fois, le nucléole à sa sortie du noyau, est comme encerclé incomplétement par un filament fortement coloré par l'imprégnation argentique; il est facile de reconnaître là un cristalloïde entraîné par le nucléole, lors de son expulsion (fig. 6). Ces bâtonnets nucléaires sont assez fréquents dans les noyaux des neurones corticaux, chez les malades atteints de maladies mentales. Vers le pôle opposé à celui par lequel sort le nucléole, on retrouve un autre petit cristalloïde et au centre de l'ovoïde nucléaire, un granule paranucléolaire. Dans le neuroplasme d'éléments appartenant au noyau du Corps trapézoïde chez le Chat, *Cajal* (1903) a décrit au voisinage de la membrane nucléaire, un cristalloïde complètement identique à ceux que l'on trouve dans le caryoplasme; il n'est pas impossible qu'il s'agisse là d'une de ces formations rejetées au moment de l'expulsion d'un nucléole.

Fig. 5. Noyau d'une cellule pyramidale émettant un volumineux bourgeon où se place le nucléole. A l'entrée de cette poche, une vésicule oblongue et deux granules argyrophiles; au centre du noyau une vésicule fortement teintée. (Femme de 53 ans.)

Il arrive parfois qu'au moment de cette émigration, alors que le nucléole s'approche de la membrane nucléaire, celle-ci montre un pli assez accentué qui s'enfonce dans le noyau; il atteint quelquefois le nucléole. Dans une cellule pyramidale de taille moyenne, possédant deux nucléoles, l'un est encastré dans la membrane du noyau, sans qu'on puisse dire si elle est vraiment rompue ou seulement évaginée (fig. 7); l'autre est situé dans une zone polaire, délimitée sur la coupe, par deux encoches, qui semblent indiquer le début de la formation d'un bourgeon nucléaire, analogue à celui de la fig. 5. D'autres fois, que le nucléole soit encore dans le noyau ou déjà expulsé, la membrane nucléaire présente le plus souvent assez loin de lui, un pli saillant dans le neuroplasme.

Lorsque le nucléole rejeté du noyau arrive dans le cytoplasme, on constate assez fréquemment qu'il y est entouré par une zone où les filaments neurofibrillaires sont plus sombres (fig. 3); il semble qu'on assiste en cet endroit à un phénomène analogue à ceux que j'ai décrits récemment (1955); il s'agit du gonflement des filaments nerveux au voisinage d'autres fibres ou de nucléoles qui, les unes et les autres, subissent une véritable surimbibition. Dans tous ces cas, on remarque en effet que les vésicules du nucléole de ces cellules pyramidales de l'aire 9 sont fortement dilatées, soit par suite d'un restant d'activité, ou bien à cause du début de leur dés-

agrégation. Il est également possible que l'augmentation de la densité du réseau neurofibrillaire provienne d'un dépôt de substance sur ces filaments, analogue à celui qu'on observe sur la membrane nucléaire, au moment de la fixation, ou bien dépende d'un phénomène purement mécanique de tassement des fibrilles; cependant alors que les conditions paraissent identiques, les aspects en question ne sont pas constants; ils me semblent uniquement en rapport avec l'état du nucléole expulsé.

Le nucléole n'est pas toujours rejeté tout entier: ou bien, seules quelques unes de ses vésicules quittent le noyau et sa plus grande partie reste à sa

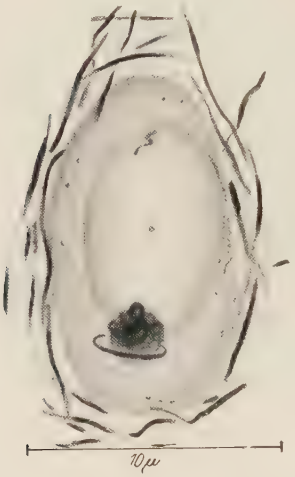


Fig. 6. Nucléole entraînant lors de son expulsion, un cristalloïde nucléaire; dans ce même noyau persiste au centre un granule argyrophile et en haut de la figure, un petit cristalloïde flexueux. (Jeune fille de 17 ans.)

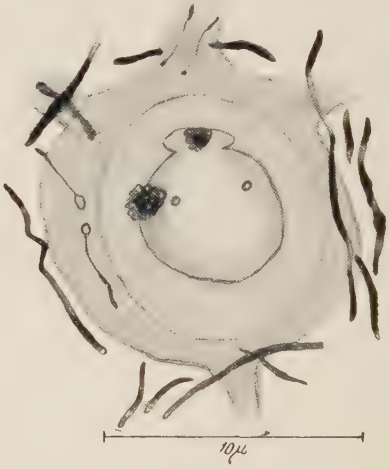


Fig. 7. Nucléole encastré dans la membrane nucléaire d'une cellule pyramidale, tandis qu'un autre de ces corpuscules est situé dans la partie supérieure du noyau, au contact de sa membrane, il est entouré par un léger sillon, qui marque sans doute le début d'un bourgeon nucléaire. (Homme de 38 ans.)

place normale, ou bien au contraire, quelques unes de ces sphérules sont abandonnées dans le caryoplasme, tandis que la presque totalité du nucléole émigre dans le neuroplasme; cette dernière éventualité est particulièrement nette sur la fig. 5. Dans ce cas, tandis que le nucléole principal va quitter le noyau, il y restera deux formes différentes de corpuscules nucléaires accessoires; il s'y trouve trois sphérules, dont deux très petites et une plus volumineuse à centre clair; d'autre part on peut reconnaître un des éléments allongés des nucléoles de la fig. 1, B, petite vésicule oblongue, à paroi mince et dont le contenu clair montre un dépôt argyrophile aux extrémités et sur un des côtés de ce sac minuscule.

Certains nucléoles persistent sans doute assez longtemps dans le cytoplasme de la cellule nerveuse, sans que leur structure en forme de mure, ou en amas de bananes, ne semble altérée. Pourtant peu à peu, ils perdent

leur colorabilité par l'argent réduit; la paroi des petites vésicules semble s'amincir, tout d'abord d'un seul côté, le plus souvent vis-à-vis de la surface du nucléole et celui-ci disparaît progressivement par autolyse (fig. 1, F). D'autres fois, il se fragmente dans le neuroplasme en vésicules isolées, ou en partie agglomérées, qui ont peut-être été décrites parfois comme un appareil de *Golgi* (fig. 8). A leur tour, ces débris peuvent être expulsés hors de la cellule nerveuse et tomber dans le neuropile. Le nucléole ne peut survivre en dehors du noyau; de même chez les Angiospermes, les Botanistes ont constaté qu'au moment de la division mitotique des cellules, le nucléole émigré dans le cytoplasme s'y résorbe, plus ou moins rapidement (*Gavaudan* et *Chih-Chen*, 1936).

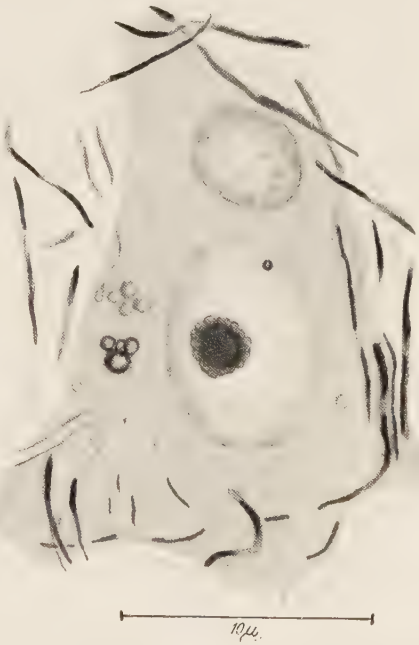


Fig. 8. Nucléole expulsé du noyau et fragmenté en deux parties dans le neuroplasme; sa portion inférieure est encore assez argyrophile; l'autolyse de celle du haut est déjà assez avancée. (Femme de 53 ans.)

A plusieurs reprises, j'ai observé au voisinage de cellules pyramidales altérées, des phénomènes de neuronophagie dûs à l'entrée en activité d'éléments gliaux satellites; ces derniers s'incorporent les débris du nucléole dispersés dans le neuroplasme (fig. 9). Ce sont là les seuls cas indiscutables où l'éruption nucléolaire semble correspondre à une altération importante du neurone dans lequel s'est produit ce déplacement. Normalement, les oligodendrocytes devenus satellites ne possèdent dans leur suc nucléaire que de rares granules faiblement teintés par l'imprégnation argentique; après qu'ils ont manifesté leur activité phagocytaire, il apparaît dans leur noyau, un nucléole relativement volumineux, dont l'aspect est identique à ceux qu'on rencontre dans les cellules pyramidales de la même région (fig. 10). Pareilles structures observées dans des ganglions neurovégétatifs périphériques ont été parfois attribuées à des éléments de remplacement se substituant aux cellules nerveuses en voie de désintégration. Dans l'écorce cérébrale, cette explication ne me paraît pas acceptable; nulle part, je n'ai rencontré dans des zones corticales fortement altérées de nouvelles cellules nerveuses, en voie de différenciation ou de croissance.

Une dernière question se pose maintenant: dans un noyau privé de son nucléole, sans que la cellule nerveuse n'en souffre apparemment, peut-il s'en former un nouveau? Sur la fig. 4, les restes nucléolaires sont en plein

Fig. 9. Eléments gliaux satellites phagocytant des vésicules nucléolaires tombées dans le neuroplasme de la cellule pyramidale qu'ils entourent. (Femme de 53 ans.)

Fig. 10. Eléments satellites ayant acquis par phagocytose, des nucléoles de structure identique à ceux d'une cellule nerveuse. (Homme de 33 ans.)

neuropile; on y constate que le noyau, dont la membrane montre une lacune étroite et claire, marquant le point de sortie du nucléole, ne possède plus que deux grains minuscules, faiblement teintés par l'argent. Ces corpuscules accessoires ou paranucléoles sont plongés dans un caryoplasme clair, où l'on devine quelques grains de chromatine à peine colorés et des filaments de linine, qui ne sont guère plus apparents. Dans d'autres observations, le noyau dont le nucléole est en désagrégation dans le cytoplasme du même neurone, en possède un autre très volumineux et même un petit corpuscule accessoire (fig. 11). Dans ce cas, l'autolyse du nucléole expulsé n'est pas assez prononcée pour qu'on puisse supposer son rapide remplacement grâce à une régénération presque subite. Il est possible qu'il s'agisse là d'un neurone pourvu de deux nucléoles, ce qui est très rare; ainsi dans 1129 cellules pyramidales examinées chez un même sujet, je n'ai trouvé qu'un seul noyau possédant deux nucléoles au milieu de son caryoplasme. Il est à peine plus fréquent, environ trois fois sur mille noyaux, de rencontrer à côté d'un nucléole expulsé, un autre en place, montrant un volume normal, soit un diamètre d'environ 2 μ. Certains aspects me font supposer que c'est aux dépens de corpuscules accessoires ou de sphérules nucléolaires, abandonnées au mo-

ment de la sortie du nucléole, que peut se produire, peut-être très rapidement, sa reconstitution (fig. 5). On pourrait aussi émettre l'hypothèse de l'existence, dans ces noyaux, d'un organisateur ou chromocentre hétérochromatique, appartenant à l'un des chromosomes invisibles que renferme le caryoplasme, qui resterait capable de former un nouveau nucléole (*Heitz*, 1931; *Koller*, 1947).

Fig. 11. Nucléole expulsé dans le neuroplasme d'une cellule pyramidale; dans le noyau de celle-ci, il y a un volumineux nucléole, dont se détache vers le bas un corpuscule accessoire. Autour du nucléole en voie d'autolyse, les filaments neurofibrillaires sont un peu plus foncés que dans le reste du corps du neurone. (Femme de 53 ans.)

Toutes ces manifestations qui viennent d'être passées en revue dans les cellules pyramidales préfrontales chez des malades frappés de troubles mentaux non traités par des chocs, indiquent quel le noyau de ces neurones montre une véritable suractivité, le plus souvent désordonnée; elle se caractérise par un gonflement inhabituel des vésicules du nucléole et l'expulsion de ce dernier dans le neuroplasme. Il arrive fréquemment que dans une cellule pyramidale, le noyau soit intéressé par deux ou même trois coupes successives; il est donc très difficile de se rendre compte s'il existe des neurones corticaux dépourvus de nucléole. Il semble bien que dans ces éléments à l'état normal, tous les noyaux en possèdent un. Les neurones sans altéra-

tion apparente, dans le neuroplasme desquels se rencontrent les restes d'un nucléole expulsé, ont donc eu la possibilité d'en reconstituer un nouveau; ceci probablement grâce à la multiplication des sphérules nucléolaires ou paranucléoles, qui continuent ainsi la synthèse des acides nucléiques et des protéines nécessaires au fonctionnement de l'ensemble du neurone.

Résumé

Chez certains malades atteints de troubles mentaux, le nucléole des cellules pyramidales dans le cortex préfrontal montre des aspects qui semblent correspondre à la surproduction d'une substance, que l'imprégnation argentique ne colore pas plus que les chromosomes dans le noyau au repos, ou bien que les corps de Nissl. Lorsque le nucléole vient s'accoler à la membrane nucléaire, celle-ci donne l'impression de s'amincir considérablement à son voisinage; il peut alors être expulsé, soit par la formation d'un bourgeon du noyau, soit par la rupture de la membrane nucléaire, sans que la cellule en souffre, le plus souvent. Tombé dans le neuroplasme, ou même dans le neuropile, le nucléole y subit une autolyse, ou bien il est rapidement phagocyté par des cellules névrogliques. Le nucléole ne peut pas vivre hors du noyau; après sa disparition, il est sans doute reconstitué aux dépens de corpuscules paranucléolaires, ou peut-être d'un organisateur chromosomique.

Zusammenfassung

Das Aussehen des Nucleolus der Pyramidenzellen in den Areae corticales praefrontales bei gewissen Geisteskranken scheint auf die Überproduktion einer Substanz hinzuweisen, welche durch die Silberimprägnation nicht stärker gefärbt wird als die ruhenden Chromosomen oder die Nisslschen Körper. Im Augenblick, da der Nucleolus die Zellmembran berührt, scheint diese in seiner Nähe beträchtlich dünner zu werden; der Nucleolus kann dann ausgestoßen werden, entweder durch die Bildung einer Kernknospe oder durch einen Riß in der Kernmembran, wobei in den meisten Fällen die Zelle nicht in Mitleidenschaft gezogen wird. Der Nucleolus, welcher in das Neuroplasma oder sogar in das Neuropilem fällt, erfährt dort eine Autolyse oder eine Phagocytose durch gliale Zellen. Der Nucleolus kann außerhalb des Zellkernes nicht leben; nach seinem Verschwinden wird zweifellos auf Kosten der paranukleolären Körperchen oder vielleicht sogar eines Organisationszentrums des Chromosoms wiederhergestellt.

Summary

In certain mentally disturbed patients, the aspects of the nucleolus of the pyramid cells in the area corticales praefrontales, seem to be in relation with an overproduction of a substance which the silver impregnation does not stain more intensely than the chromosomes at rest or the Nissl bodies. When the nucleolus touches the nuclear membrane, the latter grows a good deal thinner at its proximity; the nucleolus may then be ejected, either by the formation of a nuclear bud, or by a rupture of the nuclear membrane. Mostly this does not cause the cell to suffer. The nucleolus, fallen into the neuroplasm or even into the neuropil, there undergoes autolysis, or phagocytosis by neuroglia cells. The nucleolus cannot live outside the nucleus; after its disparition, it is no doubt rebuilt at the expense of the paranucleolar corpuscles, or even of a chromosomic organizer.

Bibliographie

Afzelius, B. A., Exper. Cell Res. *8* (1955), 147. — *Andrews, F. M.*, Jb. wiss. Bot. *38* (1902), 1; *56* (1915), 221. — *Boels, W.*, C. r. Assoc. Anat. *39* (1953), 448. — *Bourne, G. H.*, Cytology and Cell Physiology. Oxford, 1951, 379. — *Cajal, S. R. y*, Trab. Labor. Invest. biol. Univ. Madr. *2* (1903), 129. — *Caspersson, T.*, Sympos. Soc. exper. Biol. *1* (1947), 127. — *Davidson, J. N.*, Sympos. Soc. exper. Biol. *1* (1947), 77. — *Faller, A.*, Z. Zellforsch. usw. *33* (1944), 289. — *Frederic, C.*, C. r. Assoc. Anat. *39* (1953), 11. — *Gavaudan, P.*, et *Y. Chih-Chen*, Centrosomes et extrusions chromatiques chez les Angiospermes. Paris, 1936, 26. — *Heitz, E.* (1931), cité par *Robertis, E. D. P. de, W. W. Nowinski* et *Fr. A. Saez*, General Cytology. Philadelphia, 1948, 164. — *Hertwig, G.*, in Handb. d. mikr. Anat. d. Menschen, herausgegeben von *Moellendorf, W. v., 1* (1929), 192. — *Hintzsche, E.*, et *H. Schenker*, Acta anat. *19* (1953), 389. — *Hogue, M. J.*, Exper. Cell Res. *3* (1952), 360. — *Hydén, H.*, Z. mikrosk.-anat. Forsch. *54* (1943), 96. — *Koller, P. C.*, Sympos. Soc. exper. Biol. *1* (1947), 270. — *Landström, H., T. Caspersson* et *G. Wohlfart*, Z. mikrosk.-anat. Forsch. *49* (1941), 534. — *Nemiloff, A.*, Arch. mikrosk. Anat. *72* (1908), 1. — *Pomerat, C. M.*, Exper. Cell Res. *5* (1953), 191. — *Schenker, H.*, Z. mikrosk.-anat. Forsch. *60* (1954), 589. — *Vigier, P.*, Le nucléole. Morphologie, Physiologie. Paris, 1900. — *Vogt, C.*, et *O. Vogt*, Biol. Zbl. *65* (1946), 61. Ärztl. Forsch. *1* (1947), 8 et 43. — *Weber, A.*, Acta anat. *23* (1955), 33.

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. *A. Weber*, Laboratoire de Neuro-Histologie, Institut d'Anatomie, Université de Genève, Suisse.

Aus dem anatomischen Institut der Universität Valladolid, Spanien
(Direktor: Prof. Dr. *R. López Prieto*)

Neurohistologische Beobachtungen an den menschlichen Augenhäuten beim Röntgenglaucoma

Von

V. Jabonero

Mit 20 Textabbildungen

Die spärliche Zahl der Beobachtungen bezüglich der Morphopathologie der Nervenelemente der Augenhäute kann nicht als Folge der Launenhaftigkeit der neurohistologischen Methoden erklärt werden, vorausgesetzt, daß das von zahlreichen operativen Eingriffen stammende Material (z. B. der Hornhaut) die technischen Unfälle ergänzen müßte. Außerdem gibt es keine beträchtliche Schwierigkeit, um gute Imprägnationen normaler oder pathologisch veränderter Nervenelemente der Augenhäute zu erreichen. Suchen wir nach Gründen dieser spärlichen Zahl der Arbeiten, so liegen sie keinesfalls in Schwierigkeiten technischer Art, sondern sie liegen vielmehr im geringen Interesse der Autoren an diesem morphopathologischen Gebiete.

Was das Studium der Morphopathologie dieser Nervenelemente betrifft, so stellen auch die großen Verschiedenheiten zwischen den Meinungen der Autoren in Hinblick auf den anatomischen Aufbau der nervösen Elemente, ihre Struktur, Natur, Bedeutung und ihre Beziehung zu den nicht nervösen Elementen eine Quelle zahlreicher Schwierigkeiten dar. Eine klare Darstellung pathologischer Bilder der in den Augenhäuten befindlichen vegetativen Elemente fordert in erster Linie eine mehr oder weniger vorläufige Lösung anatomischer Probleme, welche von den Imprägnationsmethoden und den doktrinären Vorurteilen jedes Verfassers abhängig ist; solch eine Darstellung kann also nicht streng objektiv sein, sondern sie wird von der persönlichen Auffassung des Autors beeinflußt. Darüber hinaus vermindert die Nomenklaturfrage der Nervenelemente (*Feyrter*, 1951; *Jabonero*, 1953) noch mehr die Möglichkeit einer rein objektiven Beschreibung.

Wenn wir die Literatur bezüglich der histologischen Veränderungen der Nervenelemente der Augenhäute bei der Röntgenstrahleneinwirkung oder beim Glaucoma untersuchen, so treffen wir keine brauchbaren Angaben. Was die anatomischen Veränderungen der Nervenelemente bei der Röntgeneinwirkung betrifft, so handelt die Arbeit von *Meissel* (1929) nur über die Reaktionen der Nervenfasern und Nervenendigungen in der Haut. Die Beobachtungen von *John* (1947), welche nicht nur auf Veränderungen der dicken Hautnerven, sondern sich besonders auf das Verhalten des Terminal-

reticulums beziehen, verdienen besondere Beachtung. Abgesehen von außergewöhnlich großen Kaliberschwankungen zeigten die Achsenzylinderfortsätze Unterbrechungen, Verquellungen, Auftreibungen mit Vakuolenbildung, höckerige Ausladungen und körnigen Zerfall. In den retikulär geordneten Plasmaschläuchen der Cutis fand *John* neben charakteristisch gebauten und manchmal normal erscheinenden Strukturen ganze Stränge oder Abschnitte, die stärkste degenerative Erscheinungen boten. Es traten Verklumpungen auf, die in mikroskopischer Kleinheit den netzartigen Bau zerstören oder Vakuolen, die ganze Abschnitte solcher Plasmastränge mehrfach durchsetzten: „Hier und da funktionell völlig zu unterbrechen scheinen." Wenn man von der sehr harten Imprägnation absieht, waren die degenerativen Erscheinungen am vegetativen Netze der Schweißdrüsen im ganzen gesehen nur spärlich. Was die Verteilung und die Intensität der Veränderungen der Nervenelemente anbetrifft, so könnten örtliche Strahlenempfindlichkeiten bei Überdosierung nicht abgelehnt werden. Besonders auffällige Degenerationszeichen fand *John* in den nervösen Versorgungseinrichtungen der Gefäße. In den präterminalen Netzmaschenbezirken wurde stärkste Degeneration neben teilweise erhaltenem retikulärem Bau gefunden. Vakuolenbildung, Verklumpung, körniger Zerfall, völlige Vernichtung ganzer Maschenbezirke und Verschwinden jeglicher nervöser Struktur lagen dicht beieinander. Nach der Meinung von *John* müßte der Strahlenschaden am Gefäß die sekundäre Schädigung des versorgenden nervösen Netzes hervorrufen. Das Terminalreticulum der obliterierten Gefäße war völlig zerstört, während die dem Gefäße folgenden präterminalen Plasmabänder nur geringe Störungen zeigten. Es ist aber nicht möglich, die Strukturveränderungen des peripheren Nervensystems eindeutig als direkte Folge der Röntgeneinwirkung zu erkennen.

Wir beschreiben in der vorliegenden Arbeit unsere Beobachtungen an den menschlichen Augenhäuten bei einem Falle von Glaucoma, welches nach der Röntgentherapie eines Augenlidkarzinoms entstanden war. Daher können wir die morphologischen Veränderungen der Nervenelemente nicht ohne weiteres als direkte Folge der Röntgenstrahleneinwirkung annehmen. Sie könnten vielleicht auch von sekundärer Natur sein. Der bei der Operation gewonnene Augapfel wurde in 10 pro 100 käufliches Formalin (35 pro 100) fixiert, auf dem Gefriermikrotom (30 bis 60 mikra) geschnitten und nach der *Bielschowsky*-Silberkarbonatmethode (*Jabonero*, 1949, 1953) mit Silber imprägniert.

Die in den Augenhäuten befindlichen Nervenelemente sind nicht ein und derselben Art. In der Hornhaut finden wir, neben der sensiblen Nervenversorgung, eine synzytiale nervöse Formation von ungewisser und unentschiedener Bedeutung, welche mit den protoplasmatischen, auch synzytialen, nervösen Strängen des Cornealrandes zusammenhängt. Die Nervenelemente der Iris und des Corpus ciliaris zeigen eine Morphologie, eine Struktur und eine Anordnung, die von jener der synzytialen nervösen Stränge des Cornealrandes völlig und wesentlich verschieden sind. Diese morphologischen und strukturellen Verschiedenheiten fordern eine gesonderte Darstellung morphopathologischer Veränderungen jedes Nervenelementes.

A. Beobachtungen an den Nervenelementen der Hornhaut

Nur sehr wenige Autoren haben die Anwesenheit vegetativer nervöser Elemente in der Hornhaut angenommen. Im allgemeinen werden die in der Hornhaut befindlichen Nervenfasern und Nervenendigungen als sensitive betrachtet. Abgesehen von der zufälligen Existenz einiger Formationen, welche von mehreren Autoren (*Rodger*, 1950; *Zander* und *Weddell*,

Abb. 1. Hornhaut. A: Großer Knotenpunkt des protoplasmatischen, vegetativen, nervösen Endsynzytiums. g: Hypertrophische Varikosität einer Neurofibrille. B: An einem großen Strang des protoplasmatischen, nervösen, vegetativen Endsynzytiums liegt eine große Nervenfaser (f), die wahrscheinlich postganglionärer Natur ist. Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographien.

1951; *Genis*, 1954) als richtige oder vermutliche Ganglienzellen gedeutet worden sind, beschäftigen wir uns nur mit dem Problem der vegetativen, nervösen, distalen Formation, da diese Frage die notwendige und unumgängliche Grundlage unseres Themas darstellt. *Lightbody* (1867) beschrieb erstmalig die Existenz von der Sklera abstammender trophischer Nerven. Die vermutliche sympathische Natur einiger in diesen Strängen des

Cornealplexus durchlaufender Nervenfasern wurde von *Boeke* (1935) erwähnt. *Borri* (1939) bemerkte die Beziehungen der Nerven zu den Blutgefäßen im Bereiche des Cornealrandes, die wahrscheinlich einen Einfluß auf die Sekretion des Kammerwassers haben. Die Arbeiten von *Rodger* (1950), *Mawas* (1951), *Sakamoto* (1951), *Iwasaki* und *Azuma* (1951) und von *Genís* (1954) haben diese Frage in einer mehr oder weniger objektiven Art behandelt. Tatsächlich besitzen nur die Beschreibungen und die Argumente von *Sakamoto* (1951) und *Genís* (1954) eine bedeutende Wichtigkeit.

Die Möglichkeit einer morphologischen Unterscheidung beider Arten, der sensiblen und vegetativen Nervenelemente, ist von besonderer Bedeutung. Da die technischen Faktoren eine bedeutsame Rolle in der Lösung dieser Frage spielen, so kann man nicht immer und ausnahmslos diese Unterscheidung treffen. Nur in den Fällen, in welchen eine erfolgreiche Imprägnationsmethode verwendet wird, kann man eine solche Unterscheidbarkeit in Erwägung ziehen. Andernorts (1946 bis 1955) haben wir uns speziell mit den Problemen der morphologischen Unterscheidungen der verschiedenen peripheren Nervenelemente beschäftigt. Die richtigen oder gewöhnlichen Nervenfasern, d. h. die Axone der Ganglienzellen, unterscheiden sich ohne Schwierigkeit vom distalen nervösen Synzytium, welches das letzte Glied vieler vegetativer Nervenbahnen darstellt. Man muß aber im Auge behalten, daß die postganglionären sympathischen und parasympathischen Nervenfasern richtige Axone darstellen und deshalb ihre morphologischen Merkmale identisch mit denjenigen der somatischen Nervenfasern sind. Wenn man nur von den „vegetativen Nervenfasern" spricht, dann sind Irrtümer und Verwirrungen unvermeidlich, weil nur das distale nervöse Synzytium von den anderen nervösen Elementen mit Sicherheit zu unterscheiden ist.

In den Arbeiten von *Boeke* (1935, 1936) finden wir einige Abbildungen, welche den typischen Beispielen des sympathischen Grundplexus ähnlich sind. *Sakamoto* (1951) hat selbstverständlich Recht, wenn er die strangförmigen neurofibrillären Formationen der Hornhaut als mit dem Terminalreticulum *Stöhrs* identisch betrachtet. Die Arbeit von *Genís* (1954) stellt aber den ersten Versuch dar, die sympathische Natur vieler Nervenelemente der Hornhaut auf morphologische und strukturelle Grundlagen zu stützen. Er hat den Zusammenhang vieler nervöser Stränge der Hornhaut mit den strukturell und morphologisch identischen Strängen, die im Bereich des Cornealrandes die Blutgefäße begleiten, beobachtet. Vakuolen, argyrophile Granulationen und Neurofibrillen sind ebenfalls im Innern des Protoplasmas dieser Stränge vorhanden. Die Kerne der protoplasmatischen Stränge sind von jenen der Stromazellen morphologisch verschieden. Von den großen und feinen Nervensträngen spalten sich feine und sehr feine, mit Varikositäten und Vakuolen versehene Neurofibrillen ab. Da diese Nervenfibrillen jeder Hülle oder jedes protoplasmatischen Bestandteiles entbehren, so müßten sie, nach der Meinung von *Genís*, als nackte anastomosierende Nervenfasern bezeichnet werden. Diese feinen, nackten, perlschnurartigen Nervenfasern laufen oft durch das Plasma bindegewebiger Stromazellen.

Die in der Abb. 1 dargestellten Nervenformationen zeigen das typische Aussehen der Stränge des von uns oftmals in vielen anderen Organen beschriebenen distalen nervösen Synzytiums. Die Mikrophotographie A dieser Abbildung zeigt ein Territorium der protoplasmatischen nervösen Formation der Hornhaut, welches dem in der Abb. 5 unserer Arbeit über das intramurale nervöse Synzytium der Gebärmutter dargestellten Territorium sehr ähnlich ist. Die Ähnlichkeit ist überhaupt bezüglich der strukturellen Merkmale beider Formationen überraschend. Es handelt sich dabei um ein protoplasmatisches Synzytium, welches Kerne, variköse neurofibrilläre Differenzierungen und Vakuolen beherbergt. Vom morphologischen und strukturellen Standpunkte aus kann man nicht von zwei verschiedenartigen Nervenformationen sprechen und die kleinen Verschiedenheiten müssen vielmehr als Folge des ganz verschiedenen Aufbaues des Stromas erklärt werden.

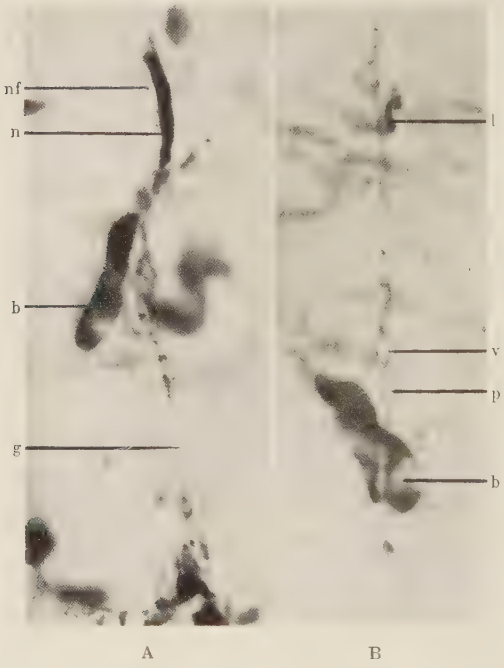


Abb. 2. Hornhaut. Beziehungen der protoplasmatischen, nervösen, synzytialen Stränge mit dem Protoplasma der Bindegewebszellen. n: Kern des Synzytiums. nf: Neurofibrille mit feinen und sehr feinen Varikositäten. v: Vakuole. p: Protoplasma des nervösen Synzytiums. b: Kerne der Bindegewebszellen. g: Varikosität im Laufe einer Neurofibrille. l: Leukozyten. Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographie.

Wenn wir nun unsere Aufmerksamkeit auf die strukturellen Eigentümlichkeiten der in Abb. 1 A dargestellten Nervenformation richten, so erscheint doch in erster Linie die unverhältnismäßige Größe einiger im Laufe der Neurofibrillen eingeschalteten argyrophilen Granula auffallend. Suchen wir nach Gründen dieser Veränderungen, so können wir zwischen zwei verschiedenen Erklärungen wählen: wir könnten an einen pathologischen oder an einen besonderen funktionellen Zustand denken. Obgleich die pathologische Natur des Materials die erste Erklärungsmöglichkeit wahrscheinlich macht, so müssen wir doch bezüglich der Auslegung der in Frage stehenden Bilder vorsichtig sein.

Fast in allen Fällen zeigen die protoplasmatischen Nervenstränge der Hornhaut keine oder sehr wenige abnormale strukturelle Anzeichen. Die Zahl und Größe der Vakuolen sprechen auch nicht zugunsten der Existenz pathologischer Veränderungen in den protoplasmatischen synzytialen Nerven-

strängen. Nichtsdestoweniger können wir eine definitive Schlußfolgerung nicht vornehmen, da die richtige, normale Struktur der protoplasmatischen Nervenstränge der Hornhaut nicht genügend bekannt ist.

Der in Abb. 1 B photographierte protoplasmatische Nervenstrang zeigt neben vielen feinen und feinsten Neurofibrillen eine große Nervenfaser. Bei der sorgfältigen Analyse dieser nervösen Formation war es uns sehr leicht, die stets oberflächliche Lagerung dieser großen Nervenfaser zu bestätigen. Wir sind daher überzeugt, daß diese Nervenfaser als etwas ganz Verschiedenes, nur im Kontakt mit der Oberfläche des protoplasmatischen Nervenstranges stehend aufgefaßt werden muß. Es handelt sich, unserer Meinung nach, nicht um eine „zusammengesetzte" Nervenfaser im Sinne von *Nageotte* (1911, 1932), sondern vielmehr um eine lokale Nebeneinanderstellung zweier verschiedener Arten von Nervenelementen. Ob die großen Nervenfasern sensitive oder postganglionäre sind, ist morphologisch nicht zu entscheiden.

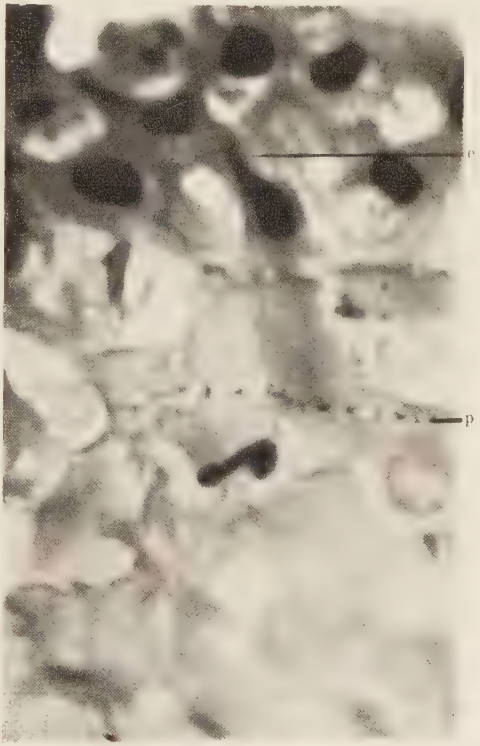


Abb. 3. Hornhaut. Unter dem vorderen Epithel liegt ein vakuolisierter protoplasmatischer Strang des distalen nervösen Synzytiums. Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographie.

Von den großen Nervensträngen spalten sich feine protoplasmatische Nervenzüge, welche Neurofibrillen, Vakuolen und argyrophile Granula beherbergen, ab. Auch Kerne, die keine Ähnlichkeit mit denjenigen der Stromazellen zeigen (Abb. 2 A) sind hier und da zu erkennen.

Diese feinen, protoplasmatischen, mit Neurofibrillen, Kernen usw. versehenen Nervenzüge unterscheiden sich in morphologischer Hinsicht nicht im geringsten von den feinen und feinsten „protoplasmatischen" Nervenfasern, die wir in vielen Organen und Körperteilen beschrieben haben. Die strukturellen Bestandteile dieser feinen Nervenzüge zeigen keine morphologische Veränderung. Weder die Neurofibrillen noch das Protoplasma, die Vakuolen oder die argyrophilen Granulationen zeigen pathologisches Aussehen. Nicht einmal, wenn eine größere oder geringere leukozytäre Infiltration stattfindet (Abb. 2 A), wechselt das normale Aussehen dieser Nervenformationen.

In den Fällen, in denen die feinen protoplasmatischen Nervenzüge in der nächsten Nachbarschaft des Zell-Leibes der Stromazellen oder auf dem Protoplasma dieser Zellen liegen, kann man ohne Schwierigkeit die vollkommene Selbständigkeit beider Elemente (Abb. 2) bestätigen. Man kann immer einen hellen Raum um den protoplasmatischen Nervenzug beobachten. Eine Verschmelzung beider Protoplasmen kann mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Erst in den äußersten Schichten der Hornhaut, unter der vorderen Basalmembran, treten die ersten pathologischen Veränderungen der protoplasmatischen Nervenzüge in Erscheinung. Die Abb. 3 zeigt eine vakuolisierte protoplasmatische Nervenfaser, die schon ihr normales Aussehen verloren hat. Diese Vakuolisierung stellt die einzige Veränderung dar, die wir in den übriggebliebenen Nervenelementen (siehe unten) der Cornea beobachtet haben. Auch *John* (1947) hatte dieses stark vakuolisierte Aussehen der „präterminalen vegetativen Plasmaschläuche" nach der Röntgenstrahleneinwirkung in der Haut beobachtet.

Was die Bedeutung dieser Veränderung betrifft, ist eine direkte Beziehung zu der Röntgenstrahleneinwirkung nicht ohne weiteres anzunehmen, da die in den tieferen Schichten der Cornea liegenden protoplasmatischen Nervenfasern eine solche Vakuolisierung entbehren und, wie es scheint, unverändert bleiben.

Wenn wir die von mehreren Autoren und von uns (*Jabonero* und *Lorente*, 1952) beschriebenen nackten varikösen Nervenfasern in diesen Präparaten aufsuchen, so finden wir von ihnen keine Spur. Die allgemeine Morphologie, das Aussehen und die Struktur dieser Nervenfasern und ihre Beziehungen zum Protoplasma der Bindegewebszellen der Hornhaut sind so typisch, daß jede Verwechslung mit den oben beschriebenen protoplasmatischen Nervenformationen als unmöglich erscheint.

Die aus einem anderen Falle stammende Abb. 4 zeigt ein typisches Beispiel der feinen und feinsten, nackten, varikösen Nervenfibrillen, die durch das Protoplasma bindegewebiger Stromazellen der Cornea ziehen. Diese Nervenfasern sind offenbar sensibler Natur. Da diese sensiblen Nervenfasern in unseren Glaucomapräparaten als abwesend erscheinen, so können wir diese Abwesenheit als eine direkte Folge des zum Glaucoma führenden Prozesses, d. h. der Röntgenstrahlentherapie, betrachten. Man könnte auch an eine von dem zunehmenden intraocularen Druck abhängige sekundäre Veränderung denken.

Selbstverständlich wäre es auch möglich, an einen technischen, von der Launenhaftigkeit der Silberimprägnation abhängigen Artefakt zu glauben, um diese Abwesenheit sensibler Nervenelemente zu erklären, aber die guten Erfolge derselben Methode an der Imprägnation der Nervenelemente anderer Territorien desselben Materiales bieten keine Rechtfertigung für diese Meinung.

Unseres Erachtens gibt es in der Hornhaut zwei ganz verschiedene Nervenelemente: die sensiblen Nervenfasern, welche nackt, ohne begleitendes Protoplasma erscheinen, und die Stränge eines nervösen protoplasmatischen Synzytiums, welches dieselbe Morphologie und Struktur wie das

nervöse distale Synzytium der efferenten vegetativen Nervenbahnen anderer Organe besitzt. Vom morphologischen Standpunkt ist das nervöse protoplasmatische Synzytium der Hornhaut vegetativer Natur. Man soll aber nicht von einer sympathischen oder parasympathischen Formation sprechen, weil das distale nervöse Synzytium das letzte gemeinsame Glied beider efferenter vegetativer Bahnen darstellt.

Wenn man den Reichtum des bei den in Frage kommenden Präparaten erscheinenden nervösen Synzytiums mit demjenigen der normalen Hornhaut vergleicht, fällt uns eine deutliche Verminderung der Zahl der protoplas-

Abb. 4. Hornhaut. Nackte, feine, sensitive Nervenfasern der normalen Hornhaut. Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographie.

matischen Nervenzüge auf, insbesondere in den äußersten Schichten, d. h. unter dem vorderen Epithel. Diese Beobachtungen stimmen mit den Beschreibungen von *John* (1947) bezüglich der übriggebliebenen, schleierartigen, retikulären Plasmastrukturen des Terminalreticulums an den Haaranlagen überein.

Man kann also von einer allgemeinen und fortschreitenden Verminderung sensibler und vegetativer Nervenelemente sprechen. Die höhere Empfindlichkeit der sensiblen Nervenfasern und Nervenendigungen kann das rasche und vollkommene Verschwinden dieser Formationen erklären. Die Strahleneinwirkung auf das nervöse Synzytium würde schwächer und seine Veränderungen reversibler Natur sein. Nur in den Fällen, in denen die langwierige oder intensive Wirkung der Strahlentherapie einen tödlichen Einfluß auf die Nervenelemente ausübt, könnten die Veränderungen irreversibel werden, und zum vollkommenen Untergang führen. Von diesen zugrunde gehenden Nervenformationen bleibt in unseren Präparaten keine Spur übrig.

B. Beobachtungen an den Nervenelementen des Limbus

Die Nervenversorgung des gefäßreichen Cornealrandes wurde von *Llombart* und *Fornés* (1949) studiert. Die schönen Mikrophotographien der Arbeit dieser Autoren zeigen typische protoplasmatische Stränge, welche mit dem von uns in anderen Organen beschriebenen nervösen distalen Synzytium

Abb. 5. Cornealrand. Nervöse Begleitung eines kleinen Gefäßes (v). Feine (g, c), mittelgroße (f) und große (a, b, d, e) protoplasmatische Stränge des distalen nervösen vegetativen Synzytiums. Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographie.

identisch sind. Die Beschreibungen aber sind zu wenig exakt, um einen klaren Begriff zu bekommen. Nichtsdestoweniger stellt diese Arbeit einen wichtigen Beitrag dar. Trotz der großen Dichte des perivaskulären „sympathischen" Nervenplexus würden die nervösen Stränge des Cornealrandes nicht in die Hornhaut eindringen. Auf Grund dieser Vermutung sprechen die oben genannten Autoren von einer „sympathischen vaskulären Krone".

d. h. von einer lokalen, im Cornealrand liegenden Verbindung des vaskulären Endplexus mit dem dichten sympathischen Netze.

Wir haben schon gesagt, daß das vegetative, efferente, distale Synzytium auch in der Hornhaut aufgefunden werden kann. In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von *Genis* (1954) müssen wir ein Eindringen vieler synzytialer nervöser Stränge vom Cornealrande in der Hornhaut annehmen. Wie gesagt, ist die Bezeichnung „sympathische" nicht passend, weil das distale nervöse Synzytium nicht als ausschließlich sympathisch betrachtet werden kann.

Llombart und *Fornés* (1951) haben auch eine Reihe degenerativer Veränderungen des „Metasympathicus" des Cornealrandes nach der Exstirpation des Ganglion cervicale superior beschrieben. Die Mikrophotographien und die schematischen Zeichnungen dieser Arbeit zeigen nur eine tatsächliche fortschreitende Degeneration einiger großer Achsenzylinder, welche zuweilen parallel den protoplasmatischen Strängen des nervösen Synzytiums verlaufen und zuweilen im Bereich von mehr oder weniger weiten Strecken auch auf diesen Strängen liegen. Von einer plötzlichen oder fortschreitenden Degeneration der protoplasmatischen Stränge des distalen nervösen Synzytiums ist, trotz ausführlicher Beschreibungen dieser Autoren, gar nichts zu sehen. Man kann nur eine vermehrte Vakuolisierung einiger Stränge beobachten, während die anderen Territorien des Synzytiums ein vollkommen normales Aussehen bieten. Von einer allmählich weiterschreitenden Zerstörung des protoplasmatischen nervösen Synzytiums findet man in den Abbildungen dieser Autoren keine Spur.

Die großen und kleinen Blutgefäße des Cornealrandes sind von zahlreichen Nervenelementen begleitet. Eine mehr oder weniger bedeutende Differenz in der Anordnung, der Struktur und der Verteilung dieser die Blutgefäße begleitenden Elemente im Vergleich mit denjenigen von uns (1948 bis 1955) in anderen Organen und Körperteilen beschriebenen, ist nicht zu bemerken. Der Großteil dieser Nervenelemente kann ohne Schwierigkeit als Strang des nervösen distalen vegetativen Synzytiums identifiziert werden. Die morphologischen und strukturellen Merkmale dieser nervösen Formation sind hier nicht zu wiederholen, denn wir haben in vielen Arbeiten diese Fragen oftmals berichtet.

In der Abb. 5 ist eine kleine Arterie mit ihrer reichlichen Begleitung von nervösen protoplasmatischen Elementen zu sehen.

Im allgemeinen zeigen diese synzytialen Formationen in der Umgebung der großen und mittelgroßen Arterien und Venen des Cornealrandes eine mehr oder weniger ausgesprochene, dem Verlauf des Blutgefäßes folgende parallele Richtung. Diese Anordnung wechselt im Bereiche der kleinen Gefäße und Blutkapillaren, deren Nervenbegleitung ein unregelmäßiges Aussehen annimmt. Die Stränge des nervösen distalen Synzytiums verlaufen teils parallel den Gefäßachsen, teils kreuzen sie senkrecht oder schräg die kleinen Gefäße, so daß die synzytiale Anordnung der Maschen des Plexus dort am klarsten erscheint (Abb. 6).

Die normale Morphologie und Struktur der protoplasmatischen synzytialen Stränge des Cornealrandes treten in der Abb. 7 und 8 in Erscheinung.

Das in der Abb. 7 dargestellte Territorium zeigt die typischen Merkmale einer feinen, deutlich sichtbaren, neurofibrillären Differenzierung. Die feinen und sehr feinen Neurofibrillen sind mit Varikositäten versehen und zeigen einen etwas wellenförmigen Verlauf. Die mikrophotographierte Strecke ent-

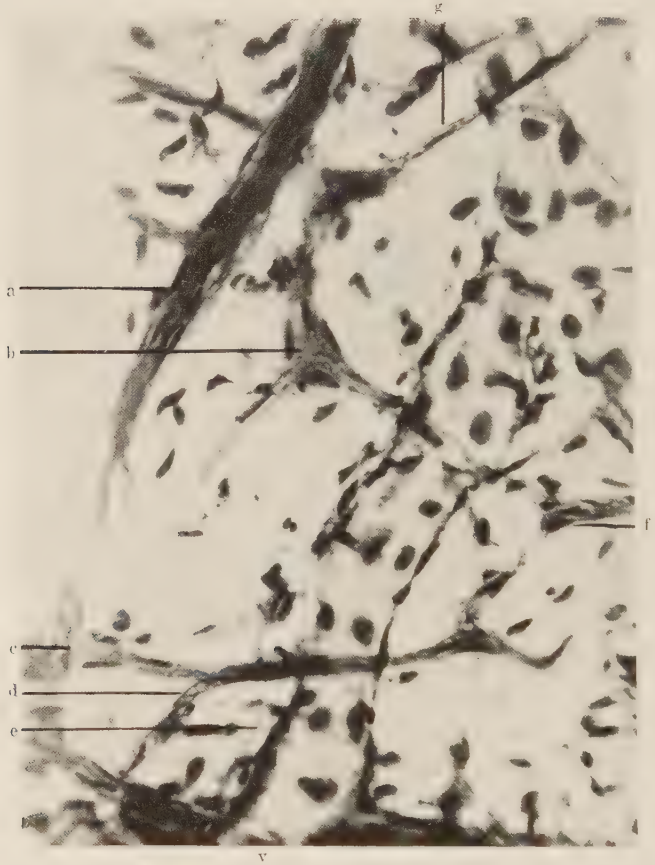


Abb. 6. Cornealrand. Fast unveränderte nervöse Begleitung eines kleinen Gefäßes (v) des Cornealrandes. a: Großer, nervöser, aus parallelen protoplasmatischen nervösen Strängen bestehender und mit einer Hülle versehener Nerv. b, c, f: Knotenpunkte verschiedener Größe. d: Mittelgroßer Strang mit deutlich sichtbarer neurofibrillärer Struktur. e: Sehr feiner, protoplasmatischer, nervöser Strang. g: Veränderter nervöser Strang. (Erklärung im Text.) Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographie.

hält sehr wenige, nicht gut sichtbare Vakuolen. Zwei lang-ovale Kerne sind deutlich zu erkennen. Schlüsse auf einen pathologischen Zustand können aus diesen strukturellen Veränderungen nicht abgeleitet werden.

Die Abb. 8 zeigt uns ein anderes strukturelles Aussehen einiger nervöser Stränge des Cornealrandes. Die neurofibrilläre Differenzierung des nervösen Protoplasmas ist so schwach entwickelt, daß das photographierte Territo-

rium als typisches Beispiel einer rein protoplasmatischen Nervenfaser (*Jabonero*, 1948) aufgefaßt werden könnte. *Llombart* und *Fornés* (1949) haben die Realität dieser reinen protoplasmatischen Stränge im Cornealrande angenommen. Trotz der Meinung dieser Autoren kann man eine mehr oder weniger deutlich ausgeprägte fibrilläre Differenzierung im Protoplasma der nervösen Stränge des Cornealrandes immer bestätigen.

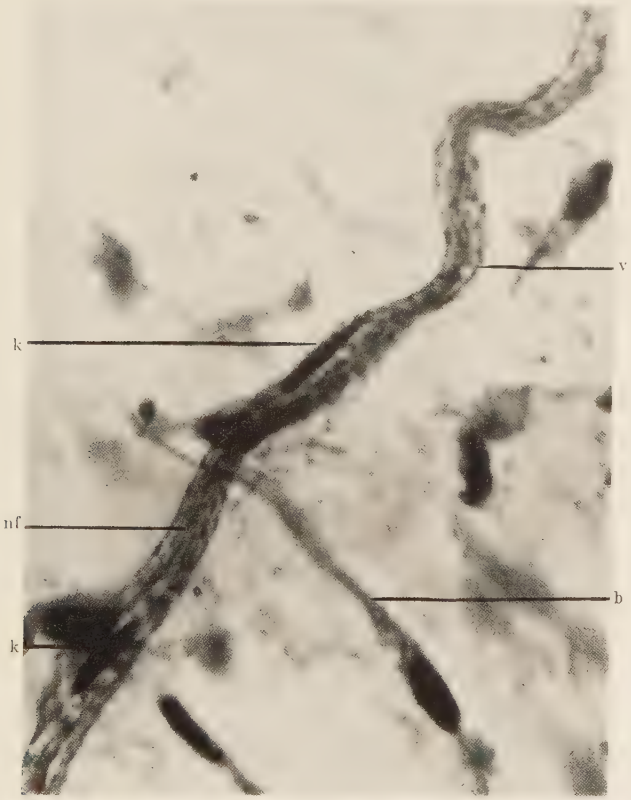


Abb. 7. Cornealrand. Struktur eines protoplasmatischen Stranges des distalen nervösen Syzytiums. k: Kerne. nf: Neurofibrillen. v: Vakuole. b: Bindegewebige Zelle. Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographie.

Das Protoplasma des in Abb. 8 photographierten Stranges zeigt eine körnige oder granuläre Beschaffenheit. Die sorgfältige Analyse dieser strukturellen Erscheinung läßt eine mehr oder weniger sichtbare Anordnung der kleinen Granulationen im Sinne perlenschnurartiger Reihen zu. Zuweilen sind einige sehr feine Neurofibrillen, auf welchen eine Reihe von Granulationen aufgefädelt zu sein scheinen, deutlich zu sehen (g).

In den Fällen, in denen diese reihenweise Verteilung der intraprotoplasmatischen argyrophilen Granulationen konstatiert werden kann, muß

man diese angeordnete Struktur als Zeichen einer beginnenden Entwicklung zur neurofibrillären Differenzierung auffassen. Da diese fibrilläre Struktur des nervösen synzytialen Protoplasmas nicht im Sinne einer permanenten und unveränderlichen Differenzierung aufgefaßt werden kann, denn ihre morphologischen Kennzeichen müssen vielmehr als Ausdruck einer veränderlichen, ab- und zunehmenden Differenzierung aufgefaßt werden, müssen

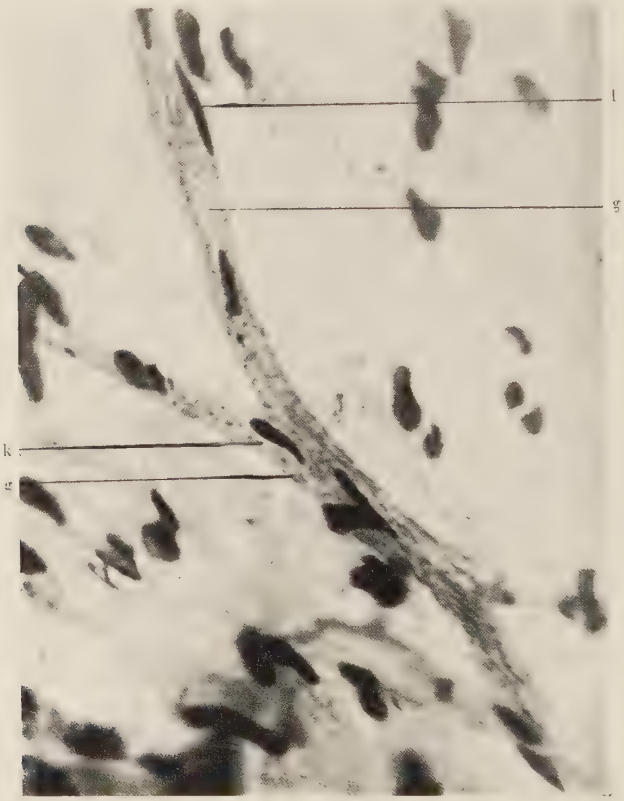


Abb. 8. Cornealrand. Protoplasmatischer nervöser Strang mit schwach entwickelter neurofibrillärer Differenzierung. k: Kern des nervösen Synzytiums. g: Argyrophile Granulationen. l: Lemmoblastischer Kern. Bielschowsky-Silbercarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographie.

wir doch die Neurofibrillen der in Frage stehenden nervösen synzytialen Stränge als eine wechselnde, von funktionellen Zuständen abhängige, strukturelle Differenzierung betrachten. Die verschiedenen von uns (1948 bis 1955) in vielen Organen beschriebenen morphologischen Bilder des distalen nervösen Synzytiums mit seinen mannigfaltigen und vielgestaltigen neurofibrillären Differenzierungen müßten unseres Erachtens als Sinnbild besonderer funktioneller Zustände interpretiert werden. Außerdem könnte man die Möglichkeit eigentümlicher lokaler, struktureller, mit einem besonderen

Betragen übereinstimmender Bilder annehmen. Diese Behauptung stützt sich auf die Beobachtungen in zahlreichen Organen und Körperteilen. Wenn man die Struktur der in der glatten Muskulatur des Verdauungstraktes liegenden, nervösen, synzytialen Stränge mit derjenigen des Cornealrandes vergleicht, fällt uns die ganz verschiedene Beschaffenheit einer und derselben Formation auf. Trotz des plasmatischen und neurofibrillären Zu-

Abb. 9. Cornealrand. In der Umgebung einiger kleiner Gefäße finden sich mehrere feine (b), mittelgroße (a), normale und pathologisch veränderte (d) Stränge des nervösen distalen Synzytiums. (Erklärung im Text.) Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographie.

sammenhanges der in der Hornhaut beschriebenen synzytialen nervösen Stränge mit denjenigen des Cornealrandes, ist die verschiedene Struktur beider Territorien derselben nervösen Formationen ohne weiteres deutlich zu ersehen.

In den synzytialen nervösen Strängen des Cornealrandes findet man neben völlig normal erscheinenden Strukturen (Abb. 6, 7 und 8) ganze Stränge, oder mehr oder weniger große Abschnitte derselben, welche morphologische und strukturelle Anzeichen einer pathologischen Veränderung

bieten. Dieses verschiedenartige Betragen wurde von *John* (1947) schon bemerkt. Es treten, wie *John* beschrieb, Verklumpungen, Zunahme der Vakuolen, welche pathologisches Aussehen zeigen, morphologische Veränderungen der Kerne des nervösen Synzytiums, unregelmäßig konturierte Strecken

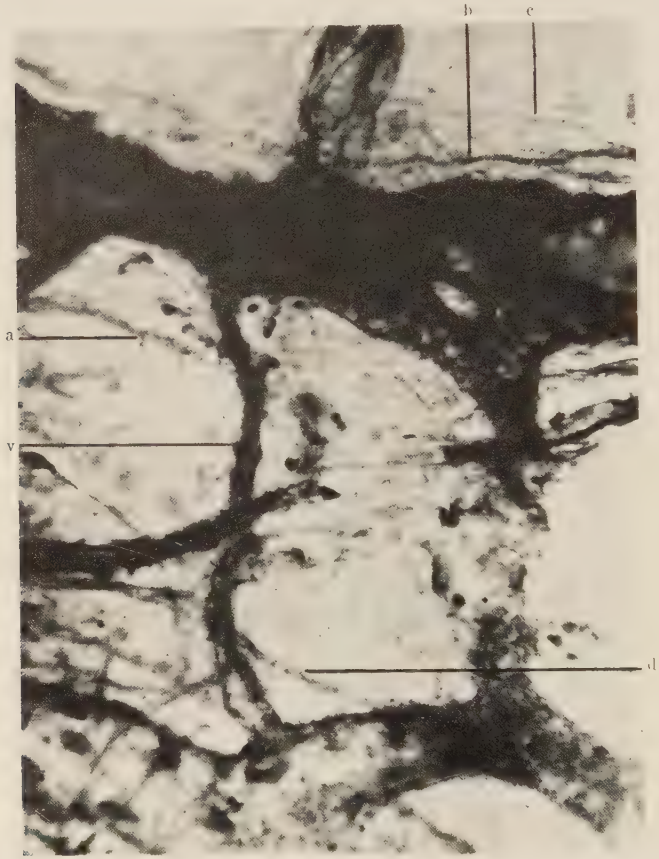


Abb. 10. Cornealrand. Pseudonekrotische Herde. Die körnige Beschaffenheit der kleinen Gefäße ist deutlich sichtbar. Auch die sehr feinen (c), feinen (b) und mittelgroßen (d) Stränge des nervösen Synzytiums zeigen ein körniges Aussehen. Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographie.

und eine besondere, von uns (*Jabonero* und *Bordallo*, 1948) im chronischen Ödem beschriebene Gestaltung der protoplasmatischen Stränge auf.

Die Abb. 9 zeigt einen kleinen Bezirk des Cornealrandes, in welchem mehrere protoplasmatische Stränge auftreten. Der Großteil dieser Stränge zeigt ein völlig normales Aussehen und eine ganz unveränderte Struktur. Nur in d tritt eine, unter Zunahme der intraprotoplasmatischen Flüssigkeit gut sichtbare unregelmäßige Anschwellung auf. Die allgemeine Morpho-

logie und Struktur der übrigen in der Abb. 9 dargestellten Elemente ist gar nicht oder sehr wenig verändert.

Neben einigen anscheinend normalen Bezirken trifft man viele andere, deren morphologisches Aussehen als pathologisch beurteilt werden kann. Diese morphopathologische Beschaffenheit ist dadurch verursacht, daß nicht nur die Nervenelemente abnormale Formen und strukturelle Veränderungen bieten, sondern auch die Grundsubstanz, die bindegewebigen Elemente und

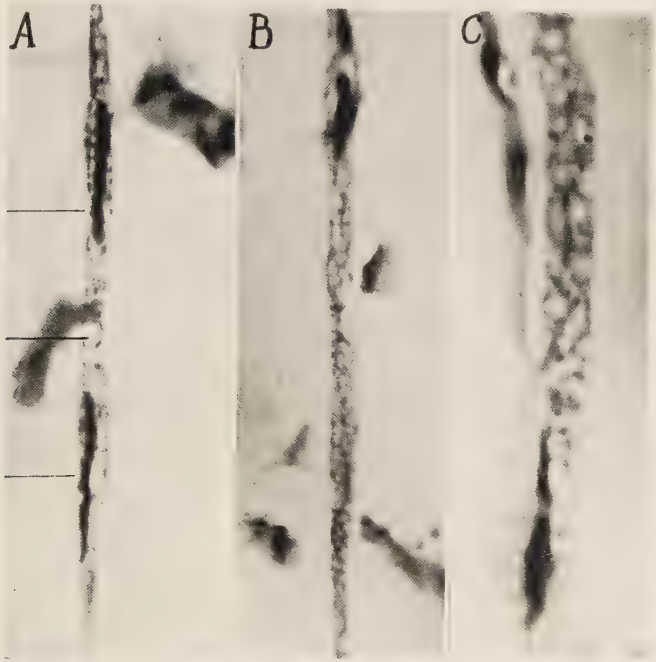


Abb. 11. Cornealrand. Drei verschiedene Bilder der vakuolären Entartung des protoplasmatischen nervösen Synzytiums. (Erklärung im Text.) Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographien.

die Blutgefäße schwere degenerative Zeichen aufweisen. In der Abb. 10 bringen wir ein klares und typisches Beispiel dieses pathologischen Bildes dar. Die Verklumpung der Grundsubstanz mit ihrem feinen Silberniederschlag, der eine trübe Beschaffenheit und eine mehr oder weniger ausgeprägte Undurchsichtigkeit des entsprechenden Territoriums des Präparates bedingt, die intensive Imprägnation der Gefäßwände, welche wie dunkle Schatten erscheinen und die degenerativen Merkmale der Stränge des nervösen Synzytiums sind Anzeichen eines schweren pathologischen Prozesses. Von degenerativen Anzeichen der nicht nervösen Elemente ist der Silberniederschlag am auffallendsten. Er kann nicht nur einer nekrotischen Veränderung, sondern auch einem chronischen Ödem seine Entstehung ver-

danken. Der während der Imprägnierung bewirkte Silberniederschlag wurde wahrscheinlich von einer chemischen Veränderung der interstitiellen Flüssigkeit verursacht.

Die schattenförmigen, synzytialen, nervösen Stränge zeigen einen deutlich pathologischen Zustand, welcher eine Reihe verschiedener Formen bietet.

Die drei in der Abb. 11 zusammengesetzten Mikrophotographien zeigen verschiedene Stufen einer pathologischen Vakuolisierung an, welche auch von *John* (1947) in der röntgenbestrahlten Haut beschrieben wurden. In den drei Beispielen vakuolärer Degeneration zeigt die Mehrzahl der Vakuolen eine unregelmäßige Form und eine nicht scharf ausgezeichnete Kontur. Ihre Zahl ist erheblich vermehrt. Derartige Erscheinungen fordern eine sorgfältige Analyse.

Genau genommen gibt es keine Vermehrung der in den normalen, plasmatischen, nervösen Strängen befindlichen Vakuolen. Wir haben schon (1948 bis 1955) darauf hingewiesen. Die normalen Vakuolen sind dadurch charakterisiert, daß sie strenge Beziehungen zu den Neurofibrillen aufweisen, und zwar so, daß die an den Polen der rundlich-ovalen Vakuolen anhängenden und mit ihren Membranen zusammenhängende argyrophile Kalotten in direktem Zusammenhang zu stehen scheinen. Obschon Zahl und Größe der normalen Vakuolen merkliche Unterschiede zeigen können, und benachbarte Stränge Vakuolen verschiedener Größe enthalten, so daß eine ab- und zunehmende Evolution der Vakuolen angenommen werden könnte, doch kann man diesen Differenzen eine pathologische Bedeutung nicht zuschreiben.

Es gibt pathologische Veränderungen der protoplasmatischen Nervenstränge, welche ohne merkliche Vermehrung in der Zahl der Vakuolen laufen können. In diesen Fällen kann man ein abnormales Aussehen, eine trübe, klumpige, usw. Entartung des Protoplasmas beobachten. Vielleicht wird auch die Größe einiger oder der Mehrzahl der Vakuolen verändert. Man kann also von einer pathologischen Veränderung der im normalen Zustande befindlichen Vakuolen sprechen.

Ganz verschieden ist der Fall einer pathologischen Vakuolisierung des Grundprotoplasmas der synzytialen nervösen Stränge. Eine sorgfältige Analyse dieser Stränge läßt eine scharfe Trennung der mehr oder weniger veränderten vorhandenen Vakuolen von den als Folge des pathologischen Prozesses entstehenden abnormalen Vakuolen ermöglichen. Diese letzteren sind wegen ihrer rundlichen, zuweilen polygonalen Form und ihrer verschwimmenden Kontur leicht zu erkennen. Wenn wir von einer pathologischen Vakuolenbildung sprechen, so mögen wir uns doch auf die Entstehung neuer, großer oder kleiner, zuweilen kleinster, abnormaler Vakuolen, ohne echte und typische Beziehungen zu den Neurofibrillen, abnormaler Vakuolen, welche einer pathologischen Ursache ihren Ursprung verdanken, beziehen. Es handelt sich nicht um ein unter Vermehrung des Metabolismus laufendes Phänomen, sondern vielmehr um eine wirkliche Entartung, welche vielleicht als reversible aufgefaßt werden könnte.

Feyrter (1951) glaubt, daß die vakuoläre Entartung der „fadenförmigen Elemente" des vegetativen Endnetzes in Form einer groben Wabenbildung

zwischen den netzförmig anastomosierenden Neurofibrillenzügen erscheint, „denn die feinwabige Beschaffenheit des vegetativen Endnetzes ist zweifellos durch die Fixation im Formaldehyd hervorgerufen und demnach ein künstliches Erzeugnis". Die fein- oder grobwabige Beschaffenheit der synzytialen nervösen Stränge kann nicht mit einer richtigen vakuolären Entartung verwechselt werden, denn diese wabige oder retikuläre Struktur ist,

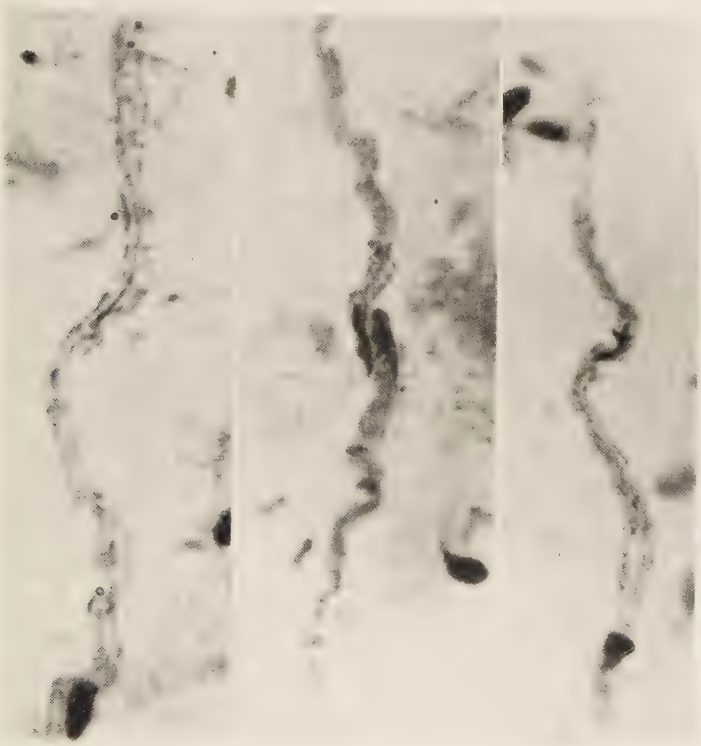


Abb. 12. Cornealrand. Drei verschiedene Bilder der schweren Veränderungen der in den pseudonekrotischen Herden befindlichen Stränge des distalen nervösen Synzytiums. (Erklärung im Text.) Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographien.

genau genommen, weder pathologisch noch künstlich zu erzeugen. Die Vakuolen des in der Abb. 28 von *Feyrter* (1951) dargestellten fadenförmigen Elementes sind unseres Erachtens nicht pathologischer Natur. Ihre Form, ihre gut sichtbare Membran, ihre polaren argyrophilen Kalotten und ihre gut entwickelten Beziehungen mit den Neurofibrillen bieten trotz der Existenz einer leukozytären Infiltration in der Umgebung dieses nervösen Elementes keinen Anhaltspunkt für ein pathologisches Verhalten.

Wir haben schon gezeigt (1945, 1951), daß die durch die entzündlichen Herde laufenden Stränge des distalen nervösen Synzytiums morphologische

Veränderungen nicht immer erkennen lassen. Sie können häufig ein ganz normales Aussehen zeigen.

In den oben zitierten (Abb. 10) nekrotischen oder pseudonekrotischen Herden des Cornealrandes wird noch eine andere Art morphopathologischer Veränderungen der synzytialen nervösen Stränge gefunden. Es handelt sich, wie es in der Abb. 12 erscheint, um eine spezielle Veränderung, welche von uns (*Jabonero* und *Bordallo*, 1948) beschrieben wurde. Das allgemeine Aussehen der synzytialen protoplasmatischen Stränge hat durch die Zunahme ihrer Krümmungen eine erhebliche Veränderung erfahren. Die Beobachtung der in Abb. 12 photographierten typischen Beispiele macht eine ausführliche Beschreibung unnötig. Man kann in diesen drei Mikrophotographien ein mehr oder weniger vollständiges Verschwinden des unter normalen Bedingungen typischen Aussehens dieser Stränge, eine Verminderung in der Zahl der Vakuolen, eine mehr oder weniger gleichartige Färbung des Protoplasmas usw. finden. Die Neurofibrillen sind aber gut erhalten; sie zeigen auch einige Abänderungen, welche parallel mit denjenigen des Protoplasmas verlaufen. Es handelt sich, unserer Meinung nach, um einen nicht mehr reversiblen Zustand, welcher nur in einer völligen Zerstörung der in den nekrotischen Herden liegenden nervösen Stränge enden kann.

Wenn man auf die Übereinstimmung unserer Beobachtungen bezüglich der vakuolären Entartung der im Cornealrand befindlichen synzytialen nervösen Stränge mit denjenigen von *John* (1947) achtet, so kann man doch diese pathologische Vakuolisierung als erste Stufe der nach Einwirkung der Röntgenstrahlung eintretenden Veränderung des distalen Synzytiums betrachten. Da diese vakuoläre Entartung hauptsächlich in den offenbar unbeschädigten Bezirken des Cornealrandes stattfindet, können wir sie, falls sie irreversibel wird, als Ursache der nekrotischen oder pseudonekrotischen Herde auffassen. Nur in den Fällen, in denen eine solche Veränderung der Grundsubstanz und der in ihr liegenden geweblichen, zellulären und nicht zellulären Strukturen sich ereignet, könnte die vakuoläre Entartung zu einer schweren, nicht mehr reversiblen Schädigung sich entwickeln.

In unseren Präparaten finden sich keine intermediären Bilder zwischen den beiden verschiedenen pathologischen Veränderungen. Dies kann in der Weise interpretiert werden, daß die Effekte der Röntgenstrahleneinwirkung in einigen mehr oder weniger großen mikroskopischen Bezirken aus unbekannten Ursachen stärker sind. Dieser zufällig intensiven bzw. lokalen tödlichen Einwirkung würden die nekrotischen oder pseudonekrotischen Herde des Cornealrandes ihren Ursprung verdanken. Eine vakuoläre Entartung der protoplasmatischen nervösen Stränge innerhalb dieser Herde wäre infolge der rasch aufeinanderfolgenden nekrobiotischen Phänomene gar nicht zu sehen.

Es gibt keine Übergangszone zwischen den wegen des Silberniederschlages und der typischen Veränderungen der protoplasmatischen nervösen Stränge gut gekennzeichneten nekrotischen oder pseudonekrotischen Herden und der angrenzenden unbeschädigten Territorien des Cornealrandes. In der Abb. 13 ist die Randzone eines dieser Herde und das benachbarte Ge-

webe deutlich zu erkennen. In der Randzone der Herde (n) liegt ein schwer beschädigter Strang des nervösen Synzytiums (a, b), welcher mit den fast völlig normalen (c, d) Strängen im Widerspruch steht. Die kleine Arterie (v) ist auch völlig normal erhalten.

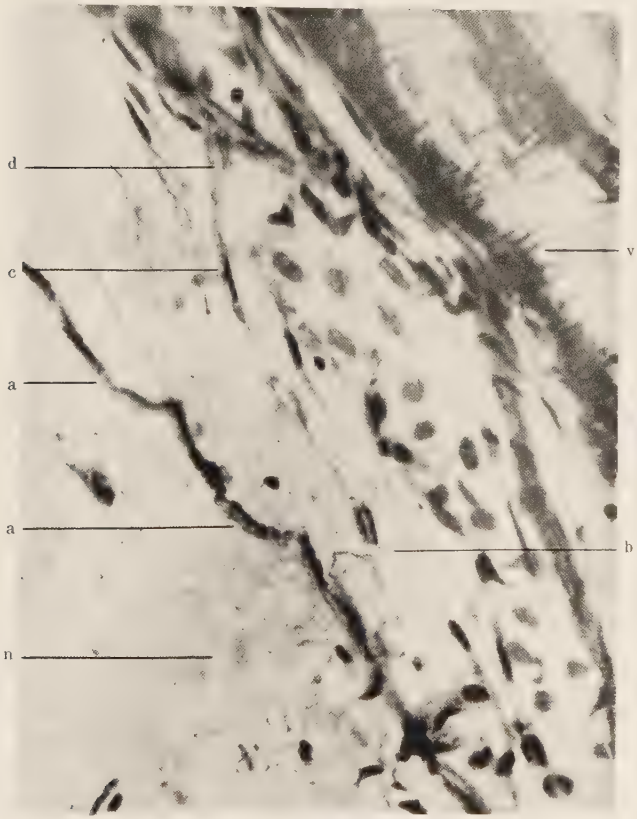


Abb. 13. Randzone (n) einiger pseudonekrotischer Herde des Cornealrandes. a, b: Schwer beschädigte Stränge des distalen nervösen Synzytiums. c, d: Fast unveränderte Stränge. Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographie.

Man könnte auch an eine primitive Röntgenstrahleneinwirkung an den Blutgefäßen denken. Die Abb. 14 zeigt zwei Blutgefäße, welche ein nicht normales Aussehen und eine von der Norm abweichende Imprägnation zeigen. Nichtsdestoweniger sind die die Blutgefäße begleitenden protoplasmatischen nervösen Stränge (a, b, c, d) völlig normal ausgebildet und erhalten. Der Farbton ihres Protoplasmas, die Zahl und Größe ihrer Vakuolen und argyrophilen Granulationen sind von denjenigen der normalen Stränge nicht zu unterscheiden.

Trotz der Kleinheit des Organs finden wir ganz verschiedene Folgerungen der Röntgenstrahleneinwirkung auf dem Cornealrande. Wenn man die oben beschriebenen lokalen Veränderungen mit dem fast ganz normalen Aussehen der in der Hornhaut liegenden, protoplasmatischen, ner-

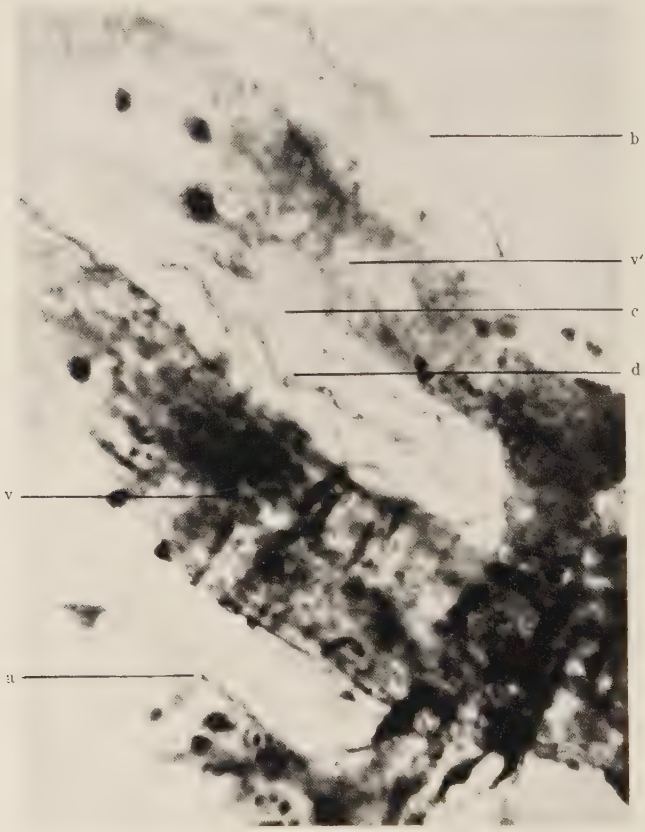


Abb. 14. Cornealrand. v, v': Blutgefäße mit pathologischen Veränderungen, welche eine von der Norm abweichende Imprägnation bedingen. a, b, c, d: Völlig normale Stränge des distalen nervösen Synzytiums. (Erklärung im Text.) Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographie.

vösen Stränge vergleicht, liegt die Vermutung nahe, den Blutgefäßen und dem lockeren Bindegewebe des Cornealrandes hinsichtlich der Genese der in Frage stehenden Veränderungen eine bedeutende Rolle zuzuschreiben. Die Veränderungen der protoplasmatischen nervösen Stränge würden nicht primär, sondern sekundär sein.

Unserer Meinung nach ist die Vakuolisierung der protoplasmatischen nervösen Stränge der Hornhaut und des Cornealrandes als eine direkte unmittelbare Folge der Röntgenstrahleneinwirkung zu betrachten. Da diese

Veränderung in den nicht nekrotischen oder pseudonekrotischen Territorien des Cornealrandes, welche ein scheinbar unverändertes Bindegewebe besitzen, in den unveränderten Schichten der Hornhaut (siehe oben) und in der Haut (*John*, 1947) erscheinen, so kann man diese Vakuolisierung als

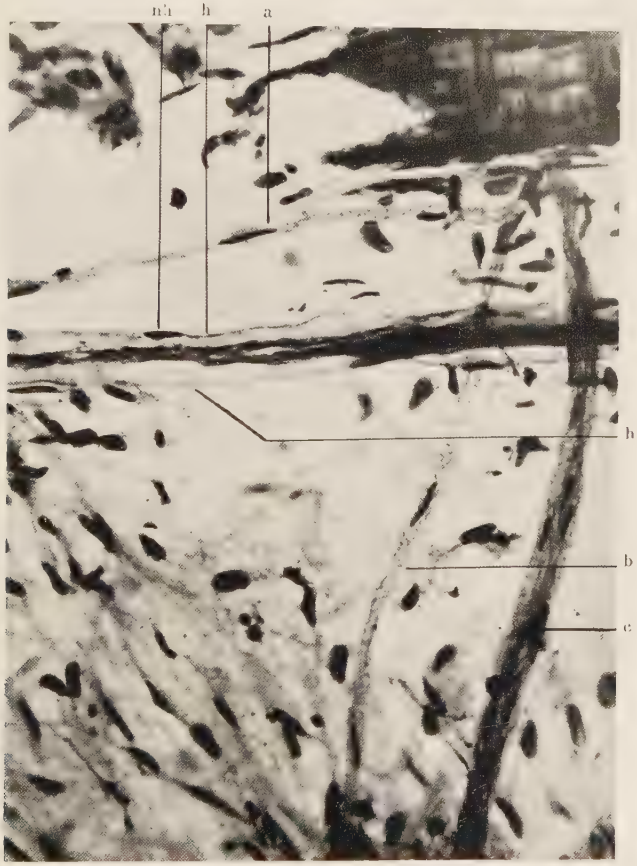


Abb. 15. Cornealrand. Frei durch das Bindegewebe ziehende protoplasmatische nervöse Stränge (a, b, c). h: Lemmoblastische Hülle. nh: Kern. Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographie.

eine unmittelbare direkte Folge der Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die protoplasmatischen nervösen Elemente auffassen.

Wenn man nur von zwei verschiedenen Nervenelementen, d. h. selbständigen Nervenfasern und protoplasmatischem nervösem Synzytium spricht, so gibt man ein unvollständiges Bild der in vielen Organen und Körperteilen befindlichen Nervenelemente, denn diese so einfache Einteilung der Nervenelemente bezieht sich nur auf die morphologischen und vielleicht

auch physiologischen Merkmale der Nervenelemente selbst, abgesehen von einigen Nebenelementen, die von großer Bedeutung im Hinblick auf die pathologischen Veränderungen der von ihnen beschützten Nervenelemente zu sein scheinen.

Wir haben schon (1947, 1951, 1953) bemerkt, daß einige Stränge des distalen nervösen Synzytiums nicht frei durch die interstitiellen Zwischenräume des Bindegewebes ziehen, sondern sie durchlaufen sie vielmehr innerhalb lemmoblastischer röhrenförmiger Hüllen, welche die Nervenfasern beherbergen und von den Gewebsflüssigkeiten zu isolieren scheinen. Neben den von uns in anderen Arbeiten (1947, 1951, 1953) angeführten Beispielen können wir die Abb. 15, in welcher eine lemmoblastische, röhrenförmige, mit Kernen (nh) versehene Hülle (h) zwei Stränge des distalen nervösen Synzytiums beherbergt, anführen.

Die sorgfältige Analyse dieser und der in anderen ähnlichen Hüllen durchziehenden, protoplasmatischen, nervösen Stränge hat uns gezeigt, daß selbst in den Fällen, in denen diese lemmoblastischen nervösen Komplexe in den nekrotischen oder pseudonekrotischen Herden des Cornealrandes liegen, die innerhalb dieser Hüllen durchlaufenden Nervenelemente jede morphopathologische Veränderung entbehren. Dies spricht, unserer Meinung nach, zugunsten einer wirksamen und bedeutenden Schutzfunktion der in Frage kommenden lemmoblastischen Hüllen.

Da der in Abb. 15 photographierte Bezirk ein ganz normales unverändertes Aussehen zeigt, bieten die in und außerhalb der Hülle befindlichen Stränge des nervösen Synzytiums keine morphologischen Veränderungen.

Zusammenfassend gibt es im Cornealrande neben einigen schwer beschädigten Bezirken, in welchen die Nervenelemente vakuoläre Entartung und auch einige zugrunde gehende Elemente zeigen, sehr weite Territorien, in denen nicht nur die Nervenelemente, sondern auch die anderen Gewebsbestandteile unverändert erscheinen. Da die schwer veränderten Bezirke eine perivaskuläre Anordnung haben, liegt die Annahme eines primären Einflusses der Röntgenstrahlen auf einigen Gefäßen nahe, eine Vermutung, die mit der von *John* (1947) ausgedrückten Meinung übereinstimmt. *John* unterscheidet die „funktionsfähigen" Gefäße, an welchen nicht nur kaum gestörte Nervenfasern und Nervenformationen, sondern auch funktionelle nervöse Netzmaschenbezirke mit starken Degenerationszeichen (Verklumpung, körnigem Zerfall, Vakuolenbildung) zusammentreffen, von den obliterierten Gefäßen, in denen die nervöse Begleitung völlig zerstört ist. Sucht man nach der Ursache dieser Verschiedenheiten, so können wir nur an eine örtlich erhöhte Empfindlichkeit oder vielleicht auch an eine von unbekannten Ursachen abhängige intensivere Einwirkung der Röntgenbestrahlung denken.

C. Iris und Corpus ciliare

Wir haben schon (1954) gezeigt, daß die glatte Muskulatur der Iris und des Corpus ciliaris durch selbständige, nicht anastomosierende, von dem für andere Organe und Körperteile typischen distalen nervösen Synzytium der efferenten vegetativen Bahnen absolut verschiedenen Nerven-

fasern versorgt ist. Die morphologischen, texturellen und strukturellen Merkmale dieser Nervenfasern sind auch von anderen Autoren und jüngst von *Stöhr* (1954) anerkannt worden. Obwohl *Stöhr* in bezug auf diese Nervenfasern die Bezeichnung „Terminalretikulum" verwendet, so kann man diese Bezeichnung nur als einen unbefriedigenden Versuch zur Vereinheitlichung der Nomenklatur bzw. seiner Auffassung von der Gesamtheit des Nervensystems betrachten, weil es sich um eine nervöse Endformation handelt, welche gar nichts mit dem richtigen Terminalreticulum zu tun hat. Die

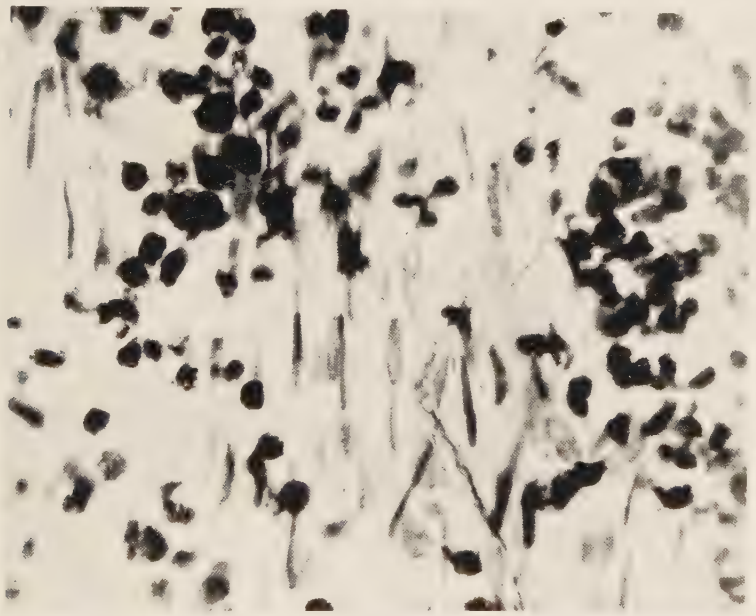


Abb. 16. Corpus ciliare. Entzündliche leuko- und lymphozytäre Infiltration. Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographie.

sich in der glatten Muskulatur der Iris und des Corpus ciliaris verbreitenden Nervenfasern bilden kein echtes Reticulum oder Netz, sondern im Gegenteil nur einen Plexus, welcher aus wirklichen Axonen besteht, die nach zahlreichen Verzweigungen ringförmige, retikuläre usw. Endigungen zeigen. Das bedeutet, daß die sympathischen und parasympathischen postganglionären Nervenfasern ohne Zwischenschaltung eines protoplasmatischen nervösen Synzytiums direkt in der glatten Muskulatur der Iris und des Corpus ciliaris endigen.

Man findet auch wirkliche Nervenendigungen von selbständigen Axonen innerhalb des Protoplasmas vieler pigmentierter und nicht pigmentierter Bindegewebszellen des Stromas der Iris und des Corpus ciliaris, wie es von *Boeke* (1936) und von uns (1954) gezeigt wurde. Eine ausführliche Darstellung dieser Nervenversorgung der glatten Muskulatur der in Frage ste-

Abb. 17. Corpus ciliare. Veränderungen der markhaltigen und der großen marklosen Nervenfasern. Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographie

henden Augenbestandteile steht außer dem Plan dieser Arbeit (siehe unsere oben zitierte Arbeit, 1954).

Die erste pathologische Veränderung des Corpus ciliaris, welche in Erscheinung tritt, stellt eine rundzellige Infiltration dar, wie es aus der Abb. 16 zu ersehen ist. Es handelt sich um mehr oder weniger große leuko-

Abb. 18. Corpus ciliare. a: Große, hohle, marklose Nervenfaser. b: Laminare Verbreiterung einer marklosen Nervenfaser. c: Feines variköses Nervenfäserchen. p: Pigmentierte Bindegewebszelle. Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographie.

und lymphozytäre Haufen, die sich unter dem pigmentierten Epithel und zwischen den Lagen der glatten Muskulatur befinden. Von einer bindegewebigen narbigen Sklerose ist nichts zu sehen.

Die großen markhaltigen und marklosen Nervenfasern zeigen mehrere strukturelle Veränderungen. Es gibt unregelmäßige lokale Vergrößerungen, welche zuweilen von einem korkzieherartigen Aussehen der Nervenfasern begleitet sind (Abb. 17 b). Die neurofibrilläre Struktur der Nervenfasern

wird in diesen Stellen gelockerter. Auch große begrenzte Anschwellungen sind hier und da, manchmal reihenweise geordnet, zu sehen.

In einigen Fällen bieten die markhaltigen Nervenfasern wurstförmige Anschwellungen, die durch Flüssigkeitszunahme entstehen und als Hohlmarkscheiden bezeichnet werden können (Abb. 17 c).

Wir sehen uns der unspezifischen, immer wiederkehrenden Veränderung der großen Axonen, welche in der experimentellen Degeneration, in der Entzündung usw. fast immer in Erscheinung treten, gegenüber. Diese

Abb. 19. Corpus ciliare. Endausbreitungen einiger feiner markloser Nervenfasern. Die Pfeile zeigen auf zwei dreieckige retikuläre Verbreiterungen. a: Feine Nervenfaser. Die länglichen Kerne sind Muskelzellkerne. Die anderen, großen Kerne sind bindegewebig. Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographie

schweren Veränderungen zeigen deutlich, daß ein primärer pathologischer Einfluß auf einige Nervenelemente dieser Augenhäute ausgeübt wurde, da die anderen gewebigen Bestandteile der Iris und des Corpus ciliaris unverändert erscheinen. Die schwersten morphologischen Veränderungen sind mit Vorliebe in den markhaltigen Nervenfasern zu beobachten.

Die großen marklosen Nervenfasern, die isoliert in der glatten Muskulatur oder im Bindegewebe verlaufen, zeigen auch deutliche Veränderungen, wie es die Abb. 18 zeigt. Diese Veränderungen sind auch unspezifischer Art und bestehen aus einer zylinderförmigen Anschwellung unter Verschwinden der neurofibrillären Struktur (Abb. 18). Je nachdem die Nervenfasern fein und feiner werden, desto mehr behalten sie ihr normales Aus-

sehen und ihre normale Struktur. In Abb. 18 erscheinen die feinen, sich von den großen (rechts) abspaltenden Nervenfasern absolut normal.

Die Abb. 19 zeigt auch das fast normale Aussehen und die fast unveränderte Struktur der feinen Endausbreitungen der Nervenfasern des Corpus ciliaris. Der Verlauf und die kleinen, dreieckigen, retikulären Verbreiterungen, welche sich in den Knotenpunkten ausbilden, lassen keine Ver-

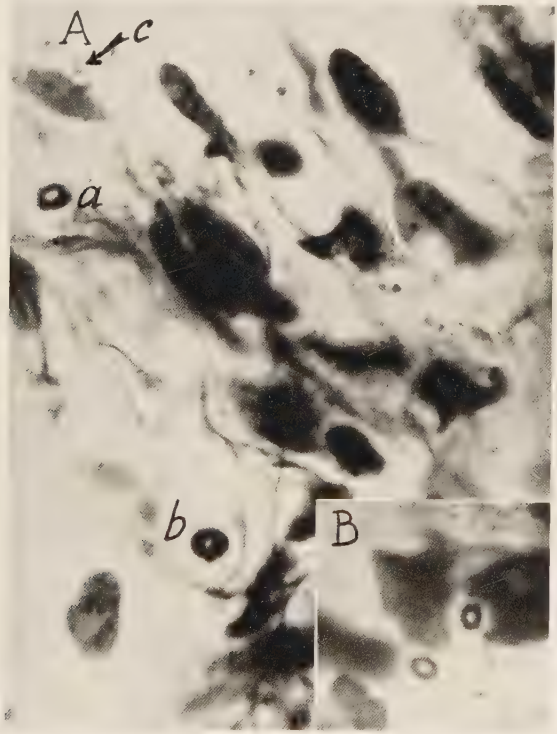


Abb. 20. Corpus ciliare. A: Zwei große, hypertrophische (a, b) und eine normale, kleine (c) Ringbildungen. B: Zwei große Ringe im Kontakt mit zwei bindegewebigen Kernen. Bielschowsky-Silberkarbonatmethode. Unretuschierte Mikrophotographien.

änderung erkennen. Nur an einigen Stellen bilden die Nervenfasern leichte retikulierte Erweiterungen aus, die häufiger als in den ganz normalen Nervenfäserchen zu beobachten sind.

Was die wirklichen Endigungen der Nervenfasern anbetrifft, zeigen die zwei Mikrophotographien der Abb. 20 einige Beispiele morphologischer Veränderungen. Es handelt sich um eine Vergrößerung einiger Ringbildungen, die nicht nur in der glatten Muskulatur (Abb. 20 a), sondern auch in den bindegewebigen Zellen liegen. Dieser hypertrophische Zustand der Ringbildungen zeigt sich nicht überall, sondern nur hier und da mit absolut unregelmäßiger Verteilung. In der Abb. 20 a kann man zwei pathologische

(a, b) große Ringe und einen anderen kleinen, normalen beobachten. Wir haben auch einige seltene hypertrophische, kolbenförmige Endigungen der in der glatten Muskulatur liegenden Nervenfasern gefunden.

Wir haben auch schon gezeigt (1954), daß man außer den selbständigen, mit wirklichen freien Endigungen ausstaffierten Axonen in den oberen, unter dem pigmentierten Epithel befindlichen Lagen des Stromas des Corpus ciliaris zahlreiche synzytiale, protoplasmatische Stränge findet, die mit den von uns in der Hornhaut und im Cornealrande beschriebenen (siehe oben) identisch sind und in mehr oder weniger naher Beziehung zu den in dieser Zone verlaufenden Blutgefäßen stehen.

In unseren Präparaten vom Glaucoma erscheint weder die Textur noch die strukturelle Eigentümlichkeit dieser synzytialen nervösen Stränge modifiziert. Wir können natürlich nicht sagen, ob diese synzytialen Stränge eine incipiente und vorübergehende, d. h. eine reversible Veränderung erlitten haben. Wir halten aber diese Vermutung für sehr wahrscheinlich.

D. Besprechung der Ergebnisse

Obwohl durch direkte Röntgenbestrahlung der Haut (*John*, 1947) und von anderen Organen und Geweben schwere morphologische und physiologische Veränderungen der nervösen und nicht nervösen Elemente zu beobachten sind, so können wir doch die in bezug auf unseren Fall von Glaucoma beschriebenen Nervenveränderungen nicht ohne weiteres für direkte Folgen der Röntgeneinwirkung betrachten, weil diese Veränderungen auch als eine sekundäre, vom veränderten Zustand der Gewebe, d. h. dem Glaucoma abhängige Schädigung interpretiert werden könnten.

Die direkten, der Strahlenwirkung folgenden Veränderungen, welche von einigen Autoren (Literatur in *John*, 1947) als reversible aufgefaßt worden sind, stellen vielleicht die Ursache der zum Glaucoma führenden morphologischen und physiopathologischen Veränderungen dar. So können vielleicht auch die von uns beobachteten morphologischen Veränderungen der Nervenelemente als sekundäre Folge dieser primären Schädigungen betrachtet werden.

Wenn wir uns das Ziel setzen, die Natur und Bedeutung dieser Schädigungen der Nervenelemente zu bestimmen, so müssen wir in erster Linie die Verteilung der oben beschriebenen Veränderungen in Rechnung stellen. Die schwersten Veränderungen der Stränge des distalen nervösen Synzytiums haben wir im Cornealrande gefunden, und zwar in fleckenweiser Verteilung. Dies spricht für eine primäre direkte Folge der Röntgenstrahleneinwirkung, wie es auch von *John* (1947) behauptet wurde. Die gleichzeitige, ebenfalls fleckenartige Veränderung der Blutgefäße kann als eine zusätzliche Stütze dieser Vermutung gelten.

Als drittes dafür sprechendes Argument kann man die Lokalisation dieser fleckförmigen neurovaskulären Veränderungen in Erwägung ziehen. Diese, in der äußersten Peripherie der Augenhäute befindlichen neurovaskulären Veränderungen können nicht als eine Folge des erheblich vermehrten inneren Druckes des Augapfels angesehen werden. Sie müssen vielmehr der direkten Wirkung der Röntgenbestrahlung zugeschrieben werden.

Ganz anders ist, unserer Meinung nach, die Bedeutung der in der Iris und im Corpus ciliare beschriebenen Veränderungen der Nervenelemente. Es handelt sich hier nicht um fleckförmige, sondern gleichmäßig verteilte Veränderungen der Nervenfasern, welche als eine Folge des erhöhten inneren Druckes des Augapfels, d. h. des Glaucomas, gewertet werden können.

Unser Fall von Glaucoma kann nicht als ein günstiges Beispiel für die ganze Serie der nervösen Veränderungen von der ersten, von der Bestrahlung abhängigen, bis zu den letzten, vom erhöhten Druck bedingten, Störungen der Nervenelemente angesehen werden. Es fehlen die Zwischenstufen, d. h. die Veränderungen der Nervenelemente, welche die Entstehung des Glaucomas begleiten oder bedingen. Eine genaueste Kenntnis dieser pathologischen Veränderungen fordert zweifellos ausgedehnte experimentelle Untersuchungen.

E. Zusammenfassung der Ergebnisse

1. In der vorstehenden Arbeit werden pathologische Veränderungen der Augenhäute in einem Fall von Glaucoma nach der Röntgenbestrahlung eines Augenlidkarzinoms beschrieben.

2. In der Hornhaut sind nur wenige und sehr wenig ausgeprägte Veränderungen der synzytialen, nervösen, vegetativen Stränge gefunden worden. Diese Veränderungen (Vakuolisierung der protoplasmatischen Nervenstränge) finden sich nur in den äußersten Schichten der Hornhaut unter dem vorderen Epithel.

3. Die sensitiven Nervenfasern der Hornhaut fehlen in unseren Präparaten. Man kann also von einem Zugrundegehen dieser Elemente als Folge der Röntgenbestrahlung sprechen.

4. Im Cornealrande haben wir zwei verschiedene Veränderungen der Nervenelemente gefunden: Eine schwere, fleckige, nekrotische oder pseudonekrotische Veränderung des Grundgewebes, welche von einer besonders schweren Schädigung der protoplasmatischen Nervenstränge begleitet ist, und eine mehr oder weniger ausgeprägte Vakuolisierung der außerhalb dieser nekrotischen Herde befindlichen plasmatischen Nervenstränge. Diese Veränderungen sind, unseres Erachtens nach, direkt von der Röntgenwirkung abhängig.

5. In der Iris und dem Corpus ciliare haben wir keine Veränderungen der protoplasmatischen Nervenstränge beobachtet. Im Gegenteil zeigen die postganglionären Nervenfasern und ihre ringförmigen, retikulären usw. Endigungen in den glatten Muskelfasern und in den Bindegewebszellen mehr oder weniger schwere Veränderungen an. Diese Veränderungen würden, unserer Meinung nach, sekundärer Natur, d. h. vom erhöhten Druck (Glaucoma) abhängig sein.

Résumé

1. Dans ce travail nous étudions les altérations pathologiques des parois oculaires dans un cas de glaucome produit après le traitement röntgenologique d'un carcinome de la paupière.

2. Dans la cornée on trouve très peu d'altérations en ce qui concerne les rubans syncytiaux de la formation végétative distale. Ces altérations (vacuolisation du protoplasme nerveux syncytial) apparaissent surtout dans les rubans situés dans les étages externes de la cornée, dans le voisinage immédiat de l'épithélium antérieur.

3. Les fibres sensitives de la cornée manquent absolument dans nos préparations. On peut parler, donc, d'une disparition de ces fibres sensitives comme conséquence directe de l'action de la thérapeutique röntgenologique.

4. Dans le limbe scléro-corneal nous avons trouvé deux sortes d'altération: Une altération intense, distribuée de façon irrégulière, et montrant les caractères d'une necrose ou pseudonecrose (précipitation de l'argent dans la substance interstitielle des espaces conjonctifs et dans les éléments des tissus). Cette altération se trouve accompagnée d'une altération particulièrement intense des rubans du syncytium nerveux distal. L'autre type d'altération se trouve représenté par la vacuolisation du protoplasma des rubans nerveux syncytiaux, qui ne se trouvent pas dans les foyers necrotiques ou pseudonecrotiques. Ces deux sortes d'altération seraient, à notre avis, directement rapportées à l'influence du traitement röntgenologique.

5. Dans l'iris et dans le corps ciliaire nous n'avons pas observé d'altérations des rubans du syncytium nerveux distal végétatif. Par contre, les fibres nerveuses postganglionnaires et leurs terminaisons (anneaux, réticulaires, etc.) montrent d'altérations très intenses. Ces altérations seraient, à notre avis, secondaires, c'est-à-dire elles se trouvent en rapport avec l'augmentation de la pression interne de l'oeil.

Literatur

Boeke, J., Innervationsstudien. VIII. Zur Innervation der Cornea bei Säugern. Die Innervierung des Bindegewebes der Cornea bei Macacus rhesus. Z. mikrosk.-anat. Forsch. *38* (1935), 594. Le plexus nerveux de la cornée des vertébrés supérieurs et ses connections avec les cellules conjonctives. Bull. histol. appl. etc. *13* (1936), 113. — *Borri, N.*, Contributo alla conoscenza del contingente nervoso corneale. Z. Zellforsch. usw. *29* (1939), 137. — *Feyrter, F.*, Über die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie und ihrer ganglionären Regulationsstätten. Maudrich, Wien, 1951. — *Genís, J. M.*, Contribución al conocimiento de la fina estructura del vegetativo corneal. Arch. Soc. Oftal. Hispano-Amer. *14* (1954), 1184. — *Iwasaky, K.*, und *T. Azuma*, On the Innervation of Cornea of the Heggehog. Tôhoku J. exper. Med. (Jap.) *46* (1951), 98. — *Jabonero, V.*, Técnica para la coloración de los elementos nerviosos periféricos. Trab. Inst. Nac. Cienc. Med. *12* (1948), 298. Eine neue Technik zur Färbung peripherer nervöser Elemente. Z. mikrosk.-anat. Forsch. *59* (1953), 562. Der anatomische Aufbau des peripheren neurovegetativen Systems. Acta neuroveget., Suppl. 4 (1953). — *Jabonero, V.*, und *F. Bordallo*, Estudios sobre la inervación del tubo digestivo. I. Morfología normal y patológica de los elementos nerviosos del recto y conducto anal humanos. Trab. Inst. Nac. Cienc. Med. *11* (1948), 150. — *Jabonero, V.*, und *J. Lorente*, The relation of the nerve fibres to the connective cells of the human cornea. Acta Anat. *16* (1952), 184. — *John, F.*, Röntgenspätschäden der Haut und nervöses Terminalretikulum. Strahlenther. *76* (1947), 271. — *Lightbody, W. H.*, Observations on the comparative microscopic anatomy of the cornea of vertebrates. J. Anat. (Brit.) *1* (1867), 15. — *Llombart, A.*, und *E. Fornes*, Nota previa sobre la estructura vasculo-nerviosa del limbo ocular. Trab. Inst. Nac. Cienc. Med. *12* (1949), 203. Lesiones degenerativas del simpático periférico del limbo ocular provocadas por la resección del ganglio cervical superior. Arch. españ. Morfol. *10* (1953), 163. — *Mawas, M. J.*, L'innervation sympathique de la cornée et son importance clinique. Bull. et Mémoires Soc. Franc. Ophthalm. *1951*, 238. L'innervation de la cornée humaine.

Arch. Anat. Histol. Embryol. *34* (1951), 297. — *Nageotte, J.*, Le syncytium de Schwann et les gaines de la fibre a myéline dans les phases avancées de la dégénération wallérienne. C. r. Soc. Biol. *70* (1911), 861. Le réseau syncytial et la gaine de Schwann dans les fibres de Remak. C. r. Soc. Biol. *70* (1911), 917. Syncytium de Schwann, en forme de cellules névrogliques: dans les plexus de la cornée. C. r. Soc. Biol. *70* (1911), 967. — *Rodger, F. C.*, The pattern of the corneal innervation in rabbits. Brit. J. Ophthalm. *33* (1950), 107. — *Sakamoto, K.*, Histological Study on the Innervation of the human Cornea. Tôhoku J. exper. Med. (Jap.) *54* (1951), 105. — *Stöhr, Ph.*, Zusammenfassende Ergebnisse über die Endigungsweise des vegetativen Nervensystems. I. Acta neuroveget. *10* (1954), 21. — *Weddell, G.*, und *E. Zander*, The fragility of non-myelinated Nerve Terminals. J. Anat. (Brit.) *85* (1951), 242. — *Zander, E.*, und *G. Weddell*, Observations on the Innervation of the Cornea. J. Anat. (Brit.) *85* (1951), 68.

Anschrift des Verfassers: Dr. *V. Jabonero*, Av. Estadio, 2,—2°, Oviedo, Spanien.

Aus der Medizinischen und Nervenklinik der Städtischen Kranken-Anstalten Wuppertal-Barmen (Chefarzt: Prof. Dr. *A. Sturm*)

Hormonjod im Gehirn

Von

A. Sturm und **W. Wernitz**

Mit 8 Textabbildungen

Vor 23 Jahren hat *A. Sturm* in Fortsetzung seiner Jodstoffwechselstudien zusammen mit *R. Schneeberg* erstmalig den Jodgehalt des menschlichen Gehirns, differenziert nach einzelnen Hirnteilen, bestimmt. Kurz vor Abschluß dieser mikrojodanalytischen Arbeiten im Herbst 1932 gaben *Schittenhelm* und *Eisler Jodwerte* einzelner Kaninchenhirnteile bekannt, unter denen sich das Zwischenhirn mit Tuber cinereum durch einen besonders hohen Jodgehalt auszeichnete. Nach Ansicht der genannten Autoren kam aber den in Gammaprozent mitgeteilten Jodgehaltszahlen „kein absoluter Wert" zu, da die „Kleinheit der Organeinwaage ein proportionales Anwachsen der Fehlerkoeffizienten der Jodbestimmungsmethode bedingte". In den Untersuchungen von *Sturm* und *Schneeberg* an menschlichen Gehirnteilen, die eine genügend große Organeinwaage ermöglichten, konnte dieser Fehler weitgehend vermieden werden. Während menschliche Gesamthirnanalysen, die bereits 1928 von *Sturm* und *Buchholz* ausgeführt worden waren, gegenüber den anderen Körperorganen keine besonderen Auffälligkeiten im Jodstoffwechsel erkennen ließen, zeigte die differenzierte Aufarbeitung des Gehirns — in Übereinstimmung mit den nur relativ verwertbaren *Schittenhelm-Eisler*schen Kaninchenhirnbefunden —, daß die Gesamthypophyse einen besonders hohen Jodgehalt besitzt und der Hypothalamus, d. h. die Hirnteile zu beiden Seiten und im Boden des 3. Ventrikels, doppelt so jodreich wie die Masse des Großhirnmantels und dreifach so jodreich wie Kleinhirn und Medulla oblongata war (siehe Abb. 1).

Nachdem die innige Beziehung des physiologischen Jodstoffwechsels zur Schilddrüsenfunktion durch breit angelegte klinische und experimentelle Untersuchungen von *Sturm* in den Jahren 1925 bis 1932 sichergestellt werden konnte, tauchte sofort die Frage auf, ob auch für das Gehirnjod diese Beziehung Gültigkeit hat. Da ein größeres Sektionsgut an schilddrüsenkranken Menschen zur Bearbeitung dieser Frage nicht zur Verfügung stand, konnte zunächst nur das Tierexperiment hierfür herangezogen werden. Einige orientierende Untersuchungen an thyreoidektomierten Hunden und an (buccal) hypophysektomierten Katzen mit sekundärer Schilddrüsenatrophie ergaben, daß der physiologische Jodreichtum des Hypothalamus nach dem operativen Eingriff verschwand und der diencephale Jodgehalt sich dem Kleinhirnwert anglich. Da aber diesen Untersuchungen der *Schitten-*

*helm-Eisler*sche Fehler der zu kleinen Organeinwaage anhaftete, versuchten *Sturm* und *Schneeberg*, die Thyreoideabeziehung des Gehirnjods durch hochdosierte Schilddrüsenhormongaben, die bei diencephaler Anreicherung den vorgenannten methodischen Fehler zum Ausgleich bringen mußten, aufzuklären. Wie Abb. 2 zeigt, konnte auf diese Weise sowohl beim Hund — und

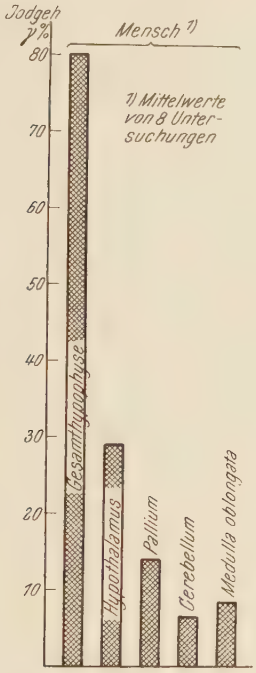


Abb. 1. Jodgehalt menschlicher Gehirnteile in γ%.

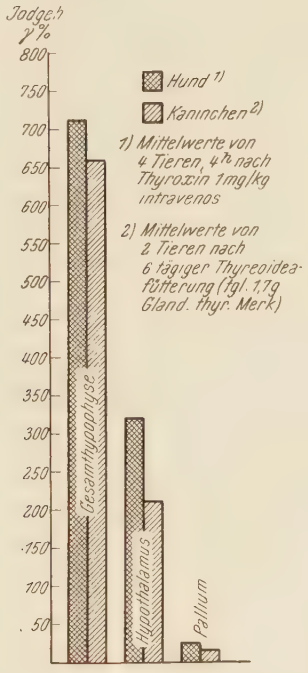


Abb. 2. Jodgehalt von Hunde- und Kaninchenhirnteilen in γ% nach Thyroxin- bzw. Thyreoideagaben.

in Bestätigung der *Schittenhelm-Eisler*schen Befunde auch beim Kaninchen — eine *selektive Jodstapelung in Hypophyse und Hypothalamus* bewiesen werden. Die Mühseligkeit der mit manchen Fehlermöglichkeiten belasteten Mikrojodanalyse tierischer Organe, unter welchen das Gehirn durch seinen Reichtum an Fetten bzw. Lipoiden besondere Veraschungsschwierigkeiten bot, war wohl daran schuld, daß nach 1932 das Gehirnjodproblem lange Zeit nicht weiter bearbeitet wurde, obwohl gerade am Gehirnjod die für die gesamte endokrinologische Forschung *fundamentale* und in ihrer biologischen Bedeutung noch nicht ausgewertete Feststellung gemacht wurde, daß ein peripher produziertes Hormon Affinitäten zu bestimmten Hirnteilen besitzt.

Erst als mit der Entwicklung der Radiojodtechnik die Jodstoffwechselforschung neue Impulse erhielt, da wurden zunächst von amerikanischen

Forschern, die sich als erste der weitzielenden Forschungsmöglichkeiten der radioaktiven Isotopenverwendung bedienen konnten, die Grundlagen des physiologischen Jodstoffwechsels geradezu neu entdeckt — ohne daß sich wirklich wesentlich neue Erkenntnisse gegenüber den alten Befunden der mikrojodanalytischen Forschungen *Sturms* ergeben hätten. *Courier* und *Jensen-Clark* bestätigten 1951 die Jodanreicherung im Tuber cinereum nach Injektion von mit J^{131} markiertem Thyroxin; die im Radioautogramm exakt bestimmbare Lokalisation der Jodanreicherung zeigte, daß nicht die Hypophyse als ganzes, sondern *nur der Hypophysenhinterlappen,* also die Neurohypophyse, die entwicklungsgeschichtlich nur einen Teil des Zwischenhirnbodens darstellt, zur Thyroxinspeicherung fähig ist, während eine anorganische Jodgabe sich weder in der Hypophyse noch im Zwischenhirn stapelt. Damit war wiederum der Hinweis gegeben, daß *dem Hormonjod der Schilddrüse eine besondere diencephale Beziehung zukommt.* Der Schwerpunkt der neuzeitlichen Jodstoffwechselforschung mittels der Radiojodtechnik blieb aber weiterhin peripher, d. h. thyreoid-hypophysär verankert. Wenn wir auch in jüngster Zeit *Brolin, Greer* und *Uotila* wichtige Befunde zur Frage des hypophysären Einflusses auf die periphere Schilddrüsenfunktion verdanken, in denen tierexperimentell aufgezeigt werden konnte, daß die vom Schilddrüsenhormon auf den Hypophysenvorderlappen ausgehende Wirkung durch das Zwischenhirn vermittelt wird und der Hypothalamus die Reaktionsbreite und damit Leistungskapazität des Hypophysenvorderlappen-Schilddrüsen-Funktionskreises zu erweitern vermag.

Wir selbst nahmen die alten Jodstoffwechselstudien mit den neuen Methoden der Radiojodtechnik wieder auf. Hierbei war unser besonderes Anliegen, die Gehirnjodstudien von 1932 einer kritischen Prüfung zu unterziehen.

Methode: Als Versuchstiere dienten Ratten und Meerschweinchen, die in einer Vorversuchsperiode unter gleichen allgemeinen Lebensbedingungen hinsichtlich Unterbringung, Belichtung, Ernährung usw. gehalten worden waren. Den Versuchstieren wurde trägerfreies Radiojod J^{131} unter die Bauchhaut injiziert.

Zur Untersuchung der sogenannten *Jodidphase,* d. h. jener Organverfassung, die unter der Wirkung des im Blut kreisenden radioaktiven anorganischen Jods zustande kommt, wurden die Tiere 2 Stunden nach Injektion getötet. Zur Bearbeitung der an dieser Stelle besprochenen wissenschaftlichen Frage wurden dem Tierkörper folgende Organe entnommen: Leber als allgemeines Körpertestorgan, Hypophysenvorderlappen (HVL), Hypophysenhinterlappen (HHL). Tuber cinereum (d. h. Boden des 3. Ventrikels), Hypothalamus (d. h. Seitenwände des 3. Ventrikels), Stirnhirn (Cortex und Subcortex), Stirnhirnrinde und Kleinhirn. Bei Ratten und Meerschweinchen ist nach Härtung des Gehirns in 10%igem Formol die Trennung des etwa linsengroßen, rein median liegenden Hinterlappens von dem den HHL bohnenförmig umgebenden und seitlich überragenden Vorderlappen leicht möglich. Bei der Trennung ist allerdings darauf zu achten,daß am Vorderlappen nicht ein Teil der Pars infundibularis der Neurohypophyse hängen bleibt.

Die einzelnen Organproben wurden im Trockenschrank über 24 Stunden bei 100 bis 120° C getrocknet, dann auf einer Mikrowaage gewichtsbestimmt, hierauf wurden die spezifischen Strahlenaktivitäten der Trockenorgane mit einem Glockenzählrohr bzw. Sincillationszähler gemessen. Die Meßzeiten richteten sich nach der absoluten Impulshöhe im Verhältnis zum Nulleffekt und wurden so gewählt, daß

der physikalische Meßfehler unter 5% lag. Zur Abkürzung der Meßzeiten und möglichsten Verkleinerung der methodischen Fehler wurde die verabreichte Radiojoddosis hoch gewählt (0,5 mC bei Ratten und 1,0 mC bei Meerschweinchen). Die gemessenen Impulse wurden pro Minute und pro Milligramm Trockensubstanz registriert. Als Bezugswert der spezifischen Aktivität der gemessenen Hirnteile wurde die spezifische Aktivität der gleichmäßig und gut durchblutetenLeber = 100% gewählt.

Zur Erfassung der sogenannten *Hormonphase*, d. h. jener Organverfassung, die nach selektiver Resorption des Jodids durch die Schilddrüse, Aufbau des Jodids zum Thyroxin und inkretorischer Schilddrüsenhormonabgabe ins Blut zustande kommt, wurden die Versuchstiere 24 bzw. 48 Stunden nach Radiojodinjektion getötet. Die weitere Organbearbeitung und Auswertung der spezifischen Aktivitäten erfolgte wie in der Jodidphase.

Soweit Hypophysektomien durchgeführt wurden, geschah dies zusammen mit *Wawersik* nach der paratrachealen Methode, entsprechend den Vorschriften von *Tonutti*. 4 bis 8 Wochen nach Hypophysektomie wurden die Tiere zum Jodstoffwechselversuch herangezogen. Künstliche hypophysäre Schilddrüsenstimulierung zur Anregung der Thyroxinausschüttung wurde durch subkutane Injektionen des thyreotropen Hormonpräparates Pretiron erreicht.

Die Meßergebnisse der Strahlungsaktivitäten, die an Trockenorganen gewonnen worden waren, wurden mittels *Radioautographie* kontrolliert. Hierbei folgten wir im wesentlichen den Vorschriften von *Gomberg:* das dem Tierkörper entnommene Gehirn wurde nach Entwässerung in einer aufsteigenden Alkoholreihe bzw. Xylol und nach Paraffineinbettung in 50 μ dicke Paraffinschnitte zerlegt. Der auf einen Objektträger gebettete Paraffinschnitt erhielt nach Durchtränkung mit einer Cadmium-Ammoniumbromid-Lösung einen Celluloidinüberzug und wurde dann unter Dunkel- und Kühlschrankbedingungen bei 1 bis 3° C einer mit Schwefelsäure angesäuerten 20%igen Argentum-nitricum-Lösung ausgesetzt. Die Dauer der Silbernitrateinwirkung richtete sich nach der Stärke des Strahlungseffektes. Nunmehr erfolgte die Entwicklung des Celluloidinfilms nach photographischen Methoden. In einigen Fällen bedienten wir uns auch der Stripping-Film-Methode, d. h. der Paraffinschnitt wurde mit einem Film (Kodak Autoradiographieplatten) bedeckt und nach entsprechender Belichtungszeit entwickelt.

Die *Versuchsreihe 1* diente der Untersuchung des Gehirnjods in der „Jodidphase": 5 normale Meerschweinchen erhielten 1,0 mC Jod^{131} in die Bauchhaut und wurden nach 2 Stunden getötet. Die in den einzelnen

Tab. 1. *Spezifische Aktivität von Meerschweinchenorganen in der Jodidphase*

	Leber	HVL	HHL	Tuber cin.	Hypothal.	Stirnhirn insgesamt	Stirnhirnrinde	Kleinhirn
1. Versuchstier	157	25	20	10	30	27	16	6
2. Versuchstier	259	26	7	90	12	2	23	4
3. Versuchstier	33	24	18	5	15	4	4	6
4. Versuchstier	235	28	38	85	31	15	26	17
5. Versuchstier	93	6	8	33	31	26	32	15
Durchschnitt in %	100	23	19	25	24	15	16	9

Organteilen gemessenen Impulswerte pro Minute und Milligramm Trockengewicht sind aus Tab. 1, die durchschnittliche Leberrelation der spezifischen Hirnaktivitäten aus Abb. 3 ersichtlich.

Ergebnis: Das noch großenteils im Blut kreisende anorganische Jod ist in der blutreichen Leber besonders gut nachweisbar. Irgendeine Vorrangstellung des HHL oder des Tuber cinereum bzw. des Hypothalamus ist *nicht* erkennbar.

Abb. 3. Durchschnittliche Leber-Hirnrelation in der Jodidphase.

In der *Versuchsreihe 2* kam die „Hormonphase" zur Beobachtung: 2 Ratten und 6 Meerschweinchen wurden 24 bzw. 48 Stunden nach Injektion von J^{131} getötet. Tab. 2 und Abb. 4 geben die Impulswerte pro Minute und Milligramm Trockengewicht bzw. die Leber-Hirn-Relation wieder.

Tab. 2. *Spezifische Aktivität von Ratten- und Meerschweinchenorganen in der Hormonphase*

Versuchstier	Leber	HVL	HHL	Tuber cin.	Hypothal.	Stirnhirn insgesamt	Stirnhirnrinde	Kleinhirn
1. Ratte	34	32	83	27	10	6	—	5
2. Ratte	14	14	25	20	8	3	9	1
3. Meerschweinchen	30	38	47	50	33	16	24	5
4. Meerschweinchen	34	35	100	46	20	21	32	25
5. Meerschweinchen	2	3	10	10	5	2	10	1
6. Meerschweinchen	7	20	70	10	5	1	15	1
7. Meerschweinchen	5	4	15	20	20	3	10	4
8. Meerschweinchen	8	15	23	13	25	4	13	3
Durchschnitt in %	100	138	373	218	160	46	172	37

Wenn auch die durchschnittliche, spezifische Aktivität der Meerschweinchenorgane erheblich niedriger liegt als die der Rattenorgane — die Meer-

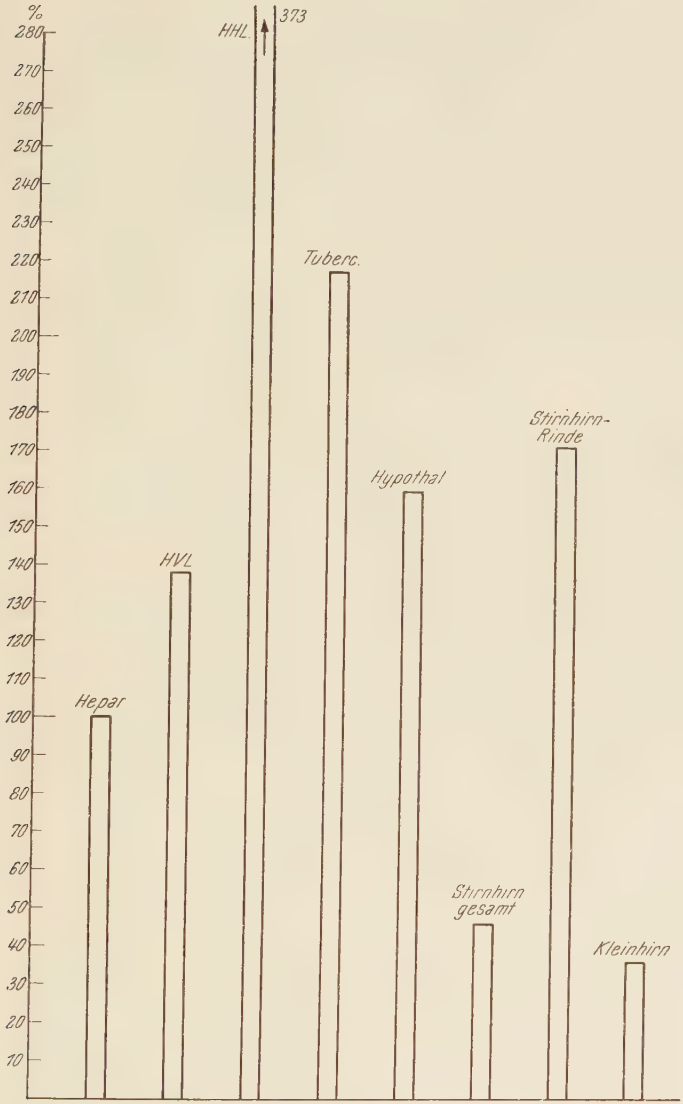


Abb. 4. Durchschnittliche Leber-Hirnrelation in der Hormonphase.

schweinchen haben einen geringeren Basalstoffwechsel und daher wahrscheinlich auch eine geringere Hormonjodsekretion —, so ist das Verhalten der Meerschweinchen- und Rattenorgane in der Hormonphase gegenüber

Radiojod prinzipiell das gleiche. *Hypophysenhinterlappen und Tuber cinereum überragen durch ihre selektive Radiojodanreicherung das Körpertestorgan Leber.*

Ein völliges Novum ist der hohe Radiojodgehalt der Cortex! Bei Sammelanalysen von Hemisphärenteilen bzw. vom Hirnmantel wurde die Besonderheit der Hirnrinde im Jodstoffwechsel durch die Jodarmut der subkortikalen Hirnmassen verdeckt. Vielleicht deutete bereits der in Abb. 1 auf Grund von Mikrojodanalysen gezeigte Jodgehalt des Palliums, der etwa doppelt so hoch lag als der des Cerebellums und der Medula oblongata, diese Besonderheit der Hirnrinde im Jodstoffwechsel an. An dieser Stelle sei nur diese Besonderheit, die wir andernorts eingehend besprechen werden, erstmalig erwähnt.

Tab. 3. *Spezifische Aktivität von hypophysektomierten Ratten- und Meerschweinchenorganen in der Hormonphase*

Versuchstier	Leber	Tuber cin.	Hypothal.	Stirnhirn insgesamt	Stirnhirnrinde	Kleinhirn
1. Ratte	540*	7	1	31	—	17
2. Ratte	82	11	10	8	—	8
3. Meerschweinchen	24	8	8	2	3	1
4. Meerschweinchen	9	—	10	1	1	1
5. Meerschweinchen	26	3	1	1	1	1
Durchschnitt in %	100	15	32	8	9	6

* Die hohe Impulszahl wurde am Sincillationszähler ermittelt, während die übrigen Impulszahlen dieser Versuchsreihe mit Glockenzählrohr bestimmt wurden.

Abb. 5. Durchschnittliche Leber-Hirnrelation hypophysektomierter Ratten und Meerschweinchen in der Hormonphase.

Um nun zu beweisen, daß die hohen Jodaktivitäten in HHL, Tuber cinereum und Hirnrinde auf thyreogenem Hormonjod beruhen, wurde in *Versuchsreihe 3* durch vorherige *Hypophysektomie* die Schilddrüse der Versuchstiere zur Atrophie gebracht, so daß bei Radiojodzufuhr die Hormonsynthese in Wegfall kam. Damit mußte auch die selektive Jodanreicherung in den vorgenannten Hirnteilen unmöglich werden, sofern es sich wirklich nur um Hormonjod handelte.

2 Ratten und 3 Meerschweinchen wurde 4 bis 6 Wochen nach Hypophysektomie Radiojod injiziert; daraufhin erfolgte in der Hormonphase, d. h. 48 Stunden nach Radiojodgabe, die Tötung der Tiere. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Tab. 3 und Abb. 5 dargestellt.

Wie aus Tab. 3 und Abb. 5 ersichtlich, fehlt *bei den hypophysektomierten Tieren in der Hormonphase jede Jodanreicherung im Tuber cinereum bzw. Hirnrindengebiet.* Abb. 5 gleicht im Prinzip der Abb. 3, d. h. die hypophysektomierten Tiere verhalten sich in der Hormonphase so wie Normaltiere in der Jodidphase, wenn eine Thyroxinausschüttung aus der Schilddrüse noch nicht erfolgt ist.

Zur weiteren Sicherung dieses wichtigen Ergebnisses wurde in *Versuchsreihe 4* bei hypophysektomierten Tieren durch Injektion von thyreotropem Hormon die funktionelle Schilddrüsendrosselung verhindert und damit nach anorganischer Radiojodgabe eine kräftige Thyroxinausschüttung aus der Schilddrüse ermöglicht.

3 Ratten und 5 Meerschweinchen erhielten 3 Wochen nach Hypophysektomie in dreitägigen Abständen viermal je 20 E. Pretiron. 6 Wochen nach der Hypophysektomie erfolgte die Radiojodinjektion; gleichzeitig wurden 40 E. Pretiron verabreicht; die Pretirongabe wurde 24 Stunden später wiederholt. 48 Stunden nach Radiojodgabe wurden die Tiere getötet.

Tab. 4. *Spezifische Aktivität von hypophysektomierten Ratten- und Meerschweinchenorganen unter Pretironwirkung in der Hormonphase.*

	Leber	Tuber cin.	Hypothal.	Stirnhirn insgesamt	Stirnhirnrinde	Kleinhirn
1. Versuchstier Ratte	235	795	265	79	—	111
2. Versuchstier Ratte	67	418	218	6	—	21
3. Versuchstier Ratte	17	113	50	13	—	10
4. Versuchstier Meerschweinchen	26	80	28	9	26	8
5. Versuchstier Meerschweinchen	28	57	18	2	98	5
6. Versuchstier Ratte	201	910	83	23	—	24
Durchschnitt in %	100	431	186	30	225	32

Das Ergebnis der Versuchsreihe 4 fügt sich lückenlos in die Kette der Beweismomente für die thyreogene Herkunft der Jodanreicherung im Tuber

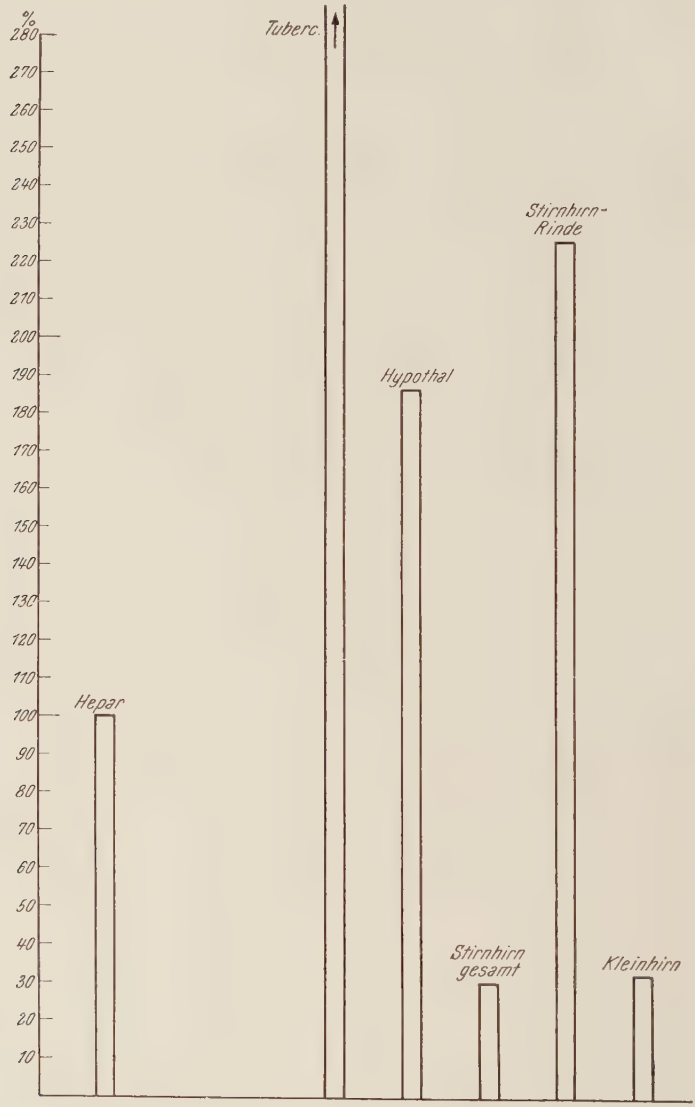


Abb. 6. Durchschnittliche Leber-Hirnrelation hypophysektomierter Ratten und Meerschweinchen unter Pretironwirkung in der Hormonphase.

cinereum bzw. Hypothalamus und in der Hirnrinde ein, denn *die durch die thyreotrope Schilddrüsenstimulierung erzwungene stürmische Thyroxinausschüttung führte zu einem mächtigen Anstieg des Jodgehaltes der genannten*

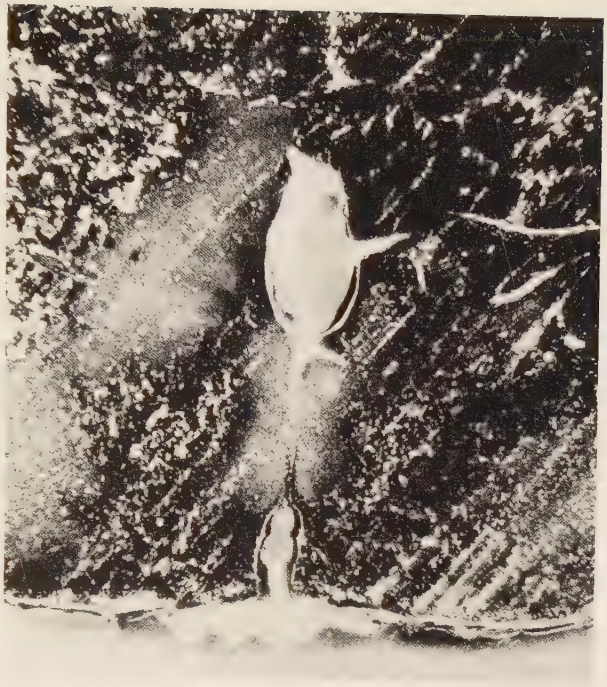


Abb. 7 a

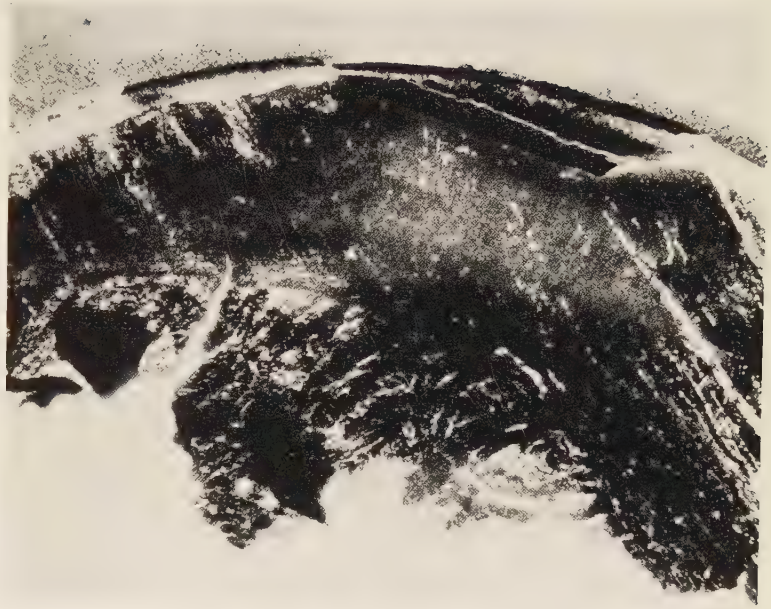


Abb. 7 b

Abb. 7. Autoradiographie von einem Normaltier in der Jodidphase. a) Schnitt durch den 3. Ventrikel. b) Schnitt durch die Großhirnhemisphäre.

Abb. 8 a

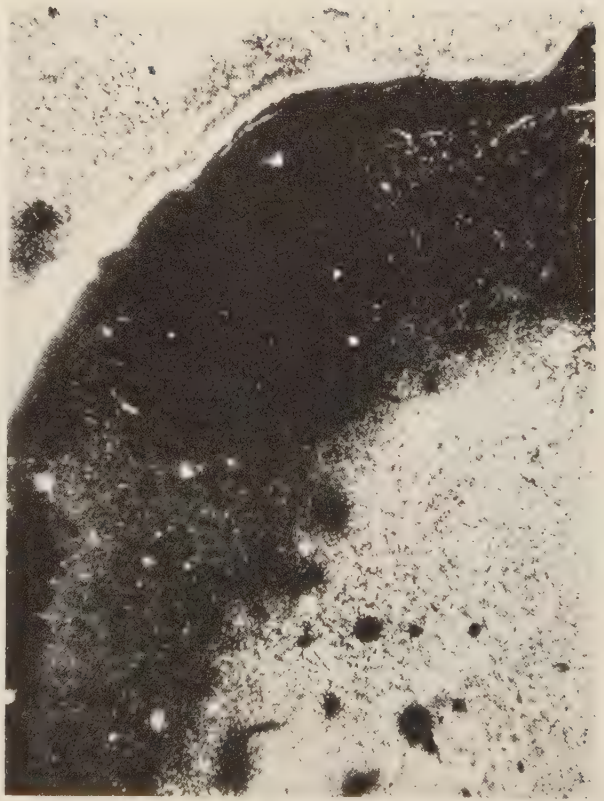


Abb. 8 b

Abb. 8. Autoradiographie von einem hypophysektomierten Tier unter Pretironwirkung in der Hormonphase. a) Schnitt durch den 3. Ventrikel, b) Schnitt durch die Großhirnhemisphäre.

Hirnteile. Besonders bemerkenswert erscheint der außerordentliche Jodreichtum des Tuber cinereum; sein Jodgehalt liegt in Versuchsreihe 4 wesentlich höher als bei dem nicht künstlich schilddrüsenstimulierten Normaltier (Abb. 6).

Zugleich ist diese Versuchsreihe ein wichtiger Beweis dafür, daß *Schilddrüsenhormon auch beim Fehlen des Hypophysenhinterlappens* (der mit der Hypophysektomie entfernt wurde) *im Tuber cinereum angereichert werden kann;* damit ist die frühere, aus dem Jodgefälle Hypophyse → Tuber cinereum gefolgerte Vorstellung von *A. Sturm* (1933), daß die Hypophyse (bzw. der HHL) die Eintrittspforte des Hormonjods in das Zwischenhirn sei und daß ein zentripetaler Jodstrom zum Zwischenhirn hin erfolge, nicht mehr aufrecht zu erhalten. Auf welchen Wegen das Hormonjod zum Zwischenhirn transportiert wird, ist zur Zeit Gegenstand weiterer Untersuchungen. Autoradiogramme bestätigten die durch direkte Messungen der spezifischen Aktivität gewonnenen Einblicke in den Jodstoffwechsel (Abb. 7 a und b, Abb. 8 a und b). Die Abb. 7 kam unter den Versuchsbedingungen der Versuchsreihe 1 (Normaltier in der Jodidphase) zustande. Eine besondere Schwärzung bestimmter Hirnteile als Strahlungseffekt ist nicht erkennbar, sondern nur eine gleichmäßige Schwärzung aller Hirnteile durch das in den Blutgefäßen fließende anorganische Jod^{131}. Dagegen kann man in der Abb. 8, die unter Versuchsbedingungen der Versuchsreihe 4 (hypophysektomiertes Tier unter Pretironwirkung in der Hormonphase) starke Strahlungseffekte infolge selektiver Anreicherung radioaktiven Hormonjods nicht nur im Hypothalamus, sondern auch in der Hirnrinde feststellen, die sich als schwarzes Band vom subkortikalen Hirnteil deutlich absetzt und deren Strahlungswirkung noch über das anatomische Substrat hinaus in die Celloidinschicht hineinreicht.

Zusammenfassung

Durch Anwendung der Radiotechnik (Strahlungsmessungen mittels des Glockenzählrohrs bzw. des Sincillationszählers, Autoradiographie) konnten die Hirnjodstudien von *Sturm* und *Schneeberg* 1932 bestätigt und in wesentlichen Punkten ergänzt werden. Es ergab sich:

1. HHL, Tuber cinereum und die Seitenwände des 3. Ventrikels vermögen Jod selektiv zu speichern.

2. Außer den genannten Hirnteilen besitzt auch die graue Hirnrinde die Fähigkeit zur selektiven Jodspeicherung.

3. Das gespeicherte Hirnjod ist Schilddrüsenhormonjod, d. h. an die spezifische Hormonausschüttung aus der Schilddrüse gebunden. Sie fehlt daher in der sogenannten Jodphase, d. h. in den ersten Stunden einer anorganischen Jodgabe, sie fehlt auch bei Schilddrüsenatrophie nach Hypophysektomie. Sie kann aber bei hypophysektomierten Tieren erreicht werden, wenn durch Gaben von thyreotropem Hormon (Pretiron) die funktionelle gedrosselte Schilddrüse wieder stimuliert wird; diese Pretironwirkung ist zeitlich begrenzt.

4. Das Schilddrüsenhormon kann auch bei Fehlen des HHL im Tuber cinereum angereichert werden. Damit muß die frühere Vorstellung *Sturms* vom zentripetalen Weg des Jodstroms zum Zwischenhirn revidiert werden.

Als wichtiges Gesamtergebnis ist festzustellen: Am Beispiel der Schilddrüse gelingt *der Nachweis, daß ein peripher produziertes Inkret Affinitäten zu bestimmten Hirnteilen besitzt; hiebei scheint dem Zwischenhirn und der Hirnrinde eine Sonderstellung* zuzukommen.

Literatur

Brolin, S. E., Acta anat., 2. Suppl. 3 (1945). Acta physiol. scand. *14* (1947), 233. — *Courtier, R.,* Acta endocrinol. (Cobenh.) *7* (1951), 54. — *Gomberg, H. J.,* Nucleonics *8* (6), (1951), 10. — *Greer, M. A.,* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) *77* (1951), 603. — J. clin. Endocrinol. *12* (1952), 1259. — *Jensen, J. M.,* und *D. E. Clark,* J. Labor. a. clin. Med. (Am.) *38* (1951), 663. — *Schittenhelm, B.,* und *B. Eisler,* Klin. Wschr. *1932,* 1092. — *Sturm, A.,* Z. exper. Med. *93* (1934), 490. Zbl. inn. Med. *55* (1934), 897. — *Sturm, A.,* und *B. Buchholz,* Arch. klin. Med. *161* (1928), 227. — *Sturm, A.,* und *R. Schneeberg,* Z. exper. Med. *86* (1933), 665. — *Uotila,* Endocrinology *26* (1940), 133.

Anschrift der Verfasser: Prof. Dr. *A. Sturm* und *Dr. W. Wernitz,* Medizinische und Nervenklinik der Städt. Krankenanstalten, Wuppertal, Heusnerstraße 29.

Aus der Medizinischen und Nervenklinik, Städtische Krankenanstalten Wuppertal-Barmen (Chefarzt: Prof. *A. Sturm*)

Experimentelle Untersuchungen über die hormonale Beeinflussung toxisch-infektiöser Gewebsreaktionen

II. Mitteilung: Experimentelle Analyse hämorrhagischer Haut- und Schleimhautreaktionen*

Von

Fritz Wawersik

Mit 4 Textabbildungen

Wie in der I. Mitteilung erörtert, ist die Nebenniere ein besonders geeignetes Versuchsobjekt für das Studium endokriner Einflüsse auf vaskuläre Vorgänge. Es erhebt sich nun die Frage, ob die an der Nebennierenrinde aufgezeigten pathogenetischen Gesetzmäßigkeiten auch auf andere, in ihrem Funktionszustand von tropen Hormoneinflüssen abhängige Substrate übertragbar sind. In Erweiterung seiner Modellexperimente an der Nebenniere mit Di-Toxin ist es *Tonutti* gelungen, ähnliche Beziehungen zwischen unspezifischen und spezifischen Wirkungen auch an anderen hormonal gesteuerten Organen aufzuzeigen.

Hoden geschlechtsreifer Meerschweinchen sind gegenüber Di-Toxin resistent. Normalerweise nimmt also das Substrat Hoden — ähnlich der Nebenniere nach Hypophysektomie — vom Di-Toxin keine Notiz. Behandelt man jedoch infantile Meerschweinchen mit Gonadotropin, dann treten unter Di-Toxin-Einwirkung Hodenblutungen auf *(Tonutti)*. Die gewebliche Aktivierung des Substrates (Morphokinese) infolge Einwirkung des adäquaten Vorderlappenhormons (ICSH das die Leydigschen Zwischenzellen aktivierende HVL-Prinzip) schafft demnach im Wege der progressiven Transformation gleiche Voraussetzungen für das pathophysiologische Geschehen der hämorrhagischen Nekrose wie ACTH an der NNR. Auch die *Uterusmucosa* reagiert unter bestimmten Bedingungen (z. B. Gravidität) im Di-Experiment mit Blutungen *(Tonutti)*. Diese Uterusblutungen kommen bei *kastrierten* und *hypophysektomierten* Tieren auch dann zustande, wenn *Östradiol*

* Die experimentellen Arbeiten wurden größtenteils am Anatomischen Institut der Akademie für Medizinische Forschung und Fortbildung, Gießen (Direktor: Prof. *F. Wagenseil*, Abteilungsvorstand: Prof. *E. Tonutti)*, im Rahmen der von Professor *Tonutti* mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft vorgenommenen Untersuchungen über Hormonwirkungen beim örtlichen Krankheitsgeschehen durchgeführt. Es sei an dieser Stelle Herrn Prof. *Tonutti* für seine wertvollen Anregungen und seine Unterstützung mein ganz besonderer Dank ausgesprochen.

verabfolgt wird, d. h. die Uterusmucosa unter dem Einfluß eines adäquaten Hormonreizes aus dem Zustand der örtlichen Toxinanergie in den der pathophysiologischen Reaktionsfähigkeit übertritt.

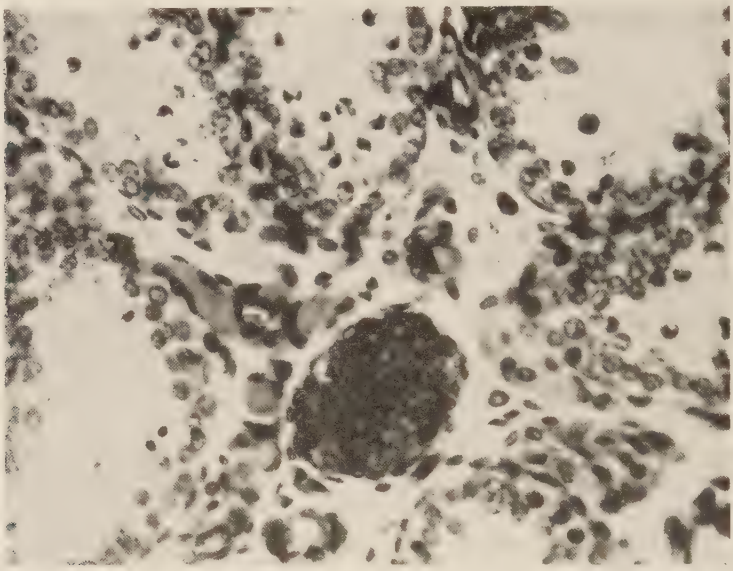


Abb. 1. Mening.-Versuch, infant. Meerschw., Gonadotropin, Tod 11 Stunden p. i., Hoden, maximale Füllung und Stase der Kapillaren im Interstitium.

Tab. 1. *Gonadotropin-Versuch (infantile Meerschweinchen)*

Op.-Nr.	Tod p. i. Std., Min.	Antigen-Menge	Gonado-tropin	Nebennieren-blutung	Hodenblutung
2124	10,15	1,0	300 E	++ (FT)	Makr. deutl. Rötung, hist. Stasen, keine Blutungen
2126	11,15	1,0	300 E	+++ (FT)	Makr. deutl. Rötung, hist. Stasen, vereinz. kapill. Blutungen
2136	8	1,0	250 E	++ (FT)	Makr. starke Rötung, hist. deutl. Stasen, vereinzelt Blutungen

Das gleiche Prinzip einer durch *gezielte hormonale Substratbeeinflussung* erzeugbaren pathophysiologischen Reaktionsfähigkeit für Di-Toxin hat *Bahner* an der *Schilddrüse* nach vorheriger Thyreotropinbehandlung aufgezeigt — Beobachtungen, die auch von uns in anderem Zusammenhang bestätigt werden konnten.

Während *Tonutti* für diese Versuche ausschließlich Di-Toxin verwendete, zeigte sich in unseren Versuchsreihen auch das Meningokokkentoxin dafür geeignet. Auch mit Meningokokkenstoffen ließen sich an infantilen männlichen

Meerschweinchen die gleichen Gesetzmäßigkeiten einer durch gezielte Hormonwirkung künstlich herbeigeführten pathophysiologischen Reaktionsfähigkeit nachweisen (siehe Abb. 1 und Tab. 1).

Unter geeigneten Versuchsbedingungen können schließlich auch am *Brustdrüsengewebe* hämorrhagische Phänomene zur Auslösung gebracht werden. Die hierbei beobachteten, bei graviden Meerschweinchen auftretenden Blutungen im Brustdrüsenparenchym dürften auf vermehrte Ausschüttung von Follikel- und Gelbkörperhormon mit entsprechender Aktivierung des Milchdrüsengewebes zurückzuführen sein (siehe Abb. 2).

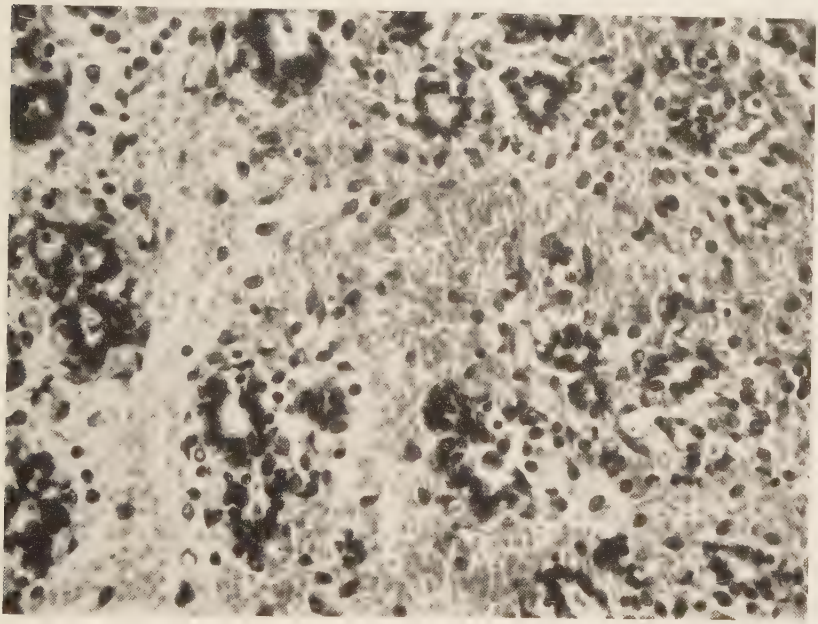


Abb. 2. Mening.-Versuch, Shwartzman-Phänomen, gravides Meerschw., Tod 7 Stunden nach Zweitinjektion, Milchdrüse, massive Blutung im Zwischengewebe.

Tonutti hat schließlich noch einen *dritten experimentellen Weg* beschritten, der das Zusammenwirken spezifischer und unspezifischer Reize für die Entstehung toxisch-hämorrhagischer Gewebsläsionen beweist: die *Auslöschung der pathophysiologischen Reaktionsfähigkeit durch hormonale Substratbeeinflussung. Tonutti* behandelte zu diesem Zweck hypophysektomierte und kastrierte Meerschweinchen mit Follikel- und Gelbkörperhormon zugleich. Eine hämorrhagische Reaktion durch Di-Toxin-Einwirkung kam unter diesen Bedingungen an der Uterusmucosa nicht zustande. *Tonutti* folgerte hieraus auf einen *Antagonismus* dieser *beiden hormonalen Komponenten* hinsichtlich der pathophysiologischen Reaktionsfähigkeit des Erfolgssubstrates (Uterusmucosa): Der proliferative Effekt des *Östradiols* als Voraussetzung einer spezifischen Giftauswirkung am Gewebe wird neutralisiert, wenn das Progesteron die Uterusmucosa transformiert.

Alle diese Versuche wurden an Substraten mit bekannter und klar definierbarer hormonaler Abhängigkeit durchgeführt. Es fragt sich nun, ob

auch in anderen Organen ähnliche Beziehungen zwischen Blutungsmechanismus bzw. spezifischer und unspezifischer Substratbeeinflussung wirksam sind. Als besonders geeignet für die Beantwortung dieser Frage erschien zunächst das Studium jener Phänomene, die klinisch unter der Gruppe der vaskulären Purpurareaktionen zusammengefaßt sind.

Analyse toxisch-hämorrhagischer Läsionen an Substraten mit ungeklärter Hormonabhängigkeit

1. Purpurareaktionen, Magen-Darm-Blutungen

Nach den Erfahrungen am *Waterhouse-Friderichsen*schen Phänomen als einer vorwiegend universellen bakteriotoxischen Gefäßpurpura könnte angenommen werden, daß das Gefäßsystem in seiner Gesamtheit einer ubiquitären Schädigung unterworfen ist, in welche die Nebenniere als Organ mit besonderer Gefäßanfälligkeit regelmäßig einbezogen wird. Wenn dem so wäre, müßten auch andere generalisierte Kapillartoxikosen und hämorrhagische Diathesen stets mit Nebennierenblutungen vergesellschaftet sein. Tatsächlich finden sich aber im Schrifttum (*Heilmeyer* und *Begemann*) über die bekannten Purpuraformen, wie Schönlein-Henoch'sche Purpura, Purpura fulminans und andere symptomatische Gefäßdiathesen keine Hinweise auf Nebennierenblutungen. Auch die allergischen Purpurabildungen nach Chinin, Pyramidon, Phenacetin, Jod, Salizyl und Barbitursäurepräparaten zeigen, soweit bekannt, keine NNR-Blutungen. Dies gilt auch für die „pathergischen" Hämorrhagieformen nach Art des *Shwartzman*-Phänomens (siehe später), wie sie als Blutungsreaktionen bei wiederholten Typhus-Schutzimpfungen in kurzen Zeitabständen *(Rössle)* oder nach Typhus-Antigen-Behandlung *(Hansen)* beschrieben wurden. Lediglich *Klinge* berichtet über einen Fall von doppelseitigen Nebennierenblutungen im Verlauf einer schweren hämorrhagischen Diathese mit Magen-Darm-Blutungen nach Typhus-Schutzimpfungen. Der Pathomechanismus dieser Blutungsphänomene ist noch keineswegs klar. Mit Attributen wie „pathergisch" oder „allergisch" ist für die Erkenntnis dieser merkwürdigen Vorgänge vorerst wenig gewonnen.

In diesem Zusammenhang dürfte das abweichende Verhalten eines Versuchstieres der Typhus-Toxin-Reihe (2102) in Tab. 5, I. Mitteilung, von Interesse sein. Dieses Tier war durch eine dem Versuch um 3 Wochen vorausgehende Typhus-Toxin-Injektion sensibilisiert worden und verstarb 8 Stunden nach intrakardialer Verabfolgung des gleichen Typhusstoffes spontan unter schweren Krämpfen. Autoptisch fanden sich umfangreiche Hämorrhagien im gesamten Magen-Darm-Kanal einschließlich Dickdarm und Milz. Zum Unterschied zu den übrigen Tieren der gleichen Versuchsreihe waren die *Nebennieren blutungsfrei*, obgleich das Tier die für das Auftreten von NNR-Hämorrhagien typische Latenzzeit von 3 bis 4 Stunden um das Doppelte überlebt hatte. Dieser „Ablenkungseffekt", der bei umfangreichen Blutungsreaktionen außerhalb der Nebenniere den normalerweise zu erwartenden Blutungseintritt innerhalb der Nebenniere verhindert, kann gelegentlich auch bei Di-Vergiftungen an Normaltieren beobachtet werden, sofern diese besonders schwere Exsudationen außerhalb der Nebenniere aufweisen (*Tonutti*, persönliche Mitteilung). Vielleicht läßt sich mit einem derartigen „Ablenkungseffekt" die Seltenheit von Nebennierenblutungen im Rahmen der oben

erwähnten, klinisch bekannten, generalisierten Blutungsdiathesen beim Menschen erklären.

Bei unseren Versuchen mit *Meningokokken- und Typhusstoffen* konnten neben NNR-Blutungen an einer großen Anzahl behandelter Tiere auch *Hämorrhagien* in anderen Organbereichen, vorwiegend jedoch im *Magen-Darm-Traktus* beobachtet werden.

Für eine vergleichende Untersuchung wurden nur die Magen-Darm-Blutungen herangezogen, da die Unregelmäßigkeit anders lokalisierter Blutungen (z. B. Milz, Lunge, Leber) eine statistische Auswertung mit brauchbarem Ergebnis nicht zuließ. Die vereinzelt vorkommenden Lungenblutungen sind für unsere Fragestellung schon deshalb weniger geeignet, weil sie auch gelegentlich bei Tieren, die unmittelbar nach intrakardialer Injektion durch Herzbeuteltamponade zugrunde gehen, auftreten und sehr wahrscheinlich zum Teil durch Narkosetod bedingt sind.

Tab. 2. *Blutungshäufigkeit in NNR und Magen-Darm-Tractus bei Normaltieren (Meningokokken-Giftstoffe)*

Zahl der Versuchstiere		Nebennierenblutungen		Magen-Darm-Blutungen	
		positiv	negativ	positiv	negativ
Gesamt:	58	53	5	14	44
Exitus vor 6 Std.	14	10	4	5	9
Exitus nach 6 Std.	44	44	—	9	35

Tab. 2 bringt eine zahlenmäßige Auswertung der Blutungshäufigkeit an Nebennieren und Magen-Darm-Tractus bei Normaltieren der *Meningokokkenversuchsreihe* (siehe auch Tab. 2, S. 184 f, I. Mitteilung).

Von 58 Normaltieren zeigen 53 Nebennierenblutungen. Die 5 Fälle mit fehlenden Rindenblutungen betreffen Tiere, die innerhalb der Blutungslatenzzeit von 3 Stunden getötet wurden bzw. ein Tier, das eine unterschwellige Meningokokkendosis (intraperitoneal) erhalten hatte. Dieser Gesamtzahl von 53 positiven NN-Blutungen stehen 14 positive Magen-Darm-Blutungen gegenüber. Die Latenzzeit dieser Magen-Darm-Blutungen ist sehr kurzfristig. So sind ausgedehnte Hämorrhagien im Magen und Dünndarm bereits 2 bis 3 Stunden nach Injektion der wirksamen Giftstoffdosis nachweisbar. Unter den 14 Normaltieren, die innerhalb 6 Stunden nach Versuchsbeginn getötet wurden, wiesen 5 deutliche Magen-Darm-Blutungen auf, während bei den 44 diese Frist überlebenden Tieren nur in 9 Fällen Magen-Darm-Blutungen nachzuweisen waren.

Ähnliches Verhalten zeigten auch die mit *Typhusstoffen* behandelten Normaltiere, wie sich aus der Zusammenstellung in Tab. 3 ergibt.

Von den insgesamt 18 mit Typhusstoffen behandelten Normaltieren (siehe auch Tab. 5, S. 198, I. Mitteilung) wiesen 6 Tiere positive Magen-Darm-Blutungen auf gegenüber sechzehnmal positiven NN-Blutungen. Hier-

von entfielen auf eine Versuchsdauer von weniger als 6 Stunden 8 Tiere mit viermal positiven Magen-Darm-Blutungen und auf eine Versuchsdauer von mehr als 6 Stunden 10 Tiere mit nur zweimal deutlichen Hämorrhagien im Magen-Darm-Bereich.

Tab. 3. *Blutungshäufigkeit in NNR und Magen-Darm-Tractus bei Normaltieren (Typhus-Giftstoffe)*

Anzahl der Versuchstiere		Nebennierenblutungen positiv	Nebennierenblutungen negativ	Magen-Darm-Blutungen positiv	Magen-Darm-Blutungen negativ
Gesamt:	18	16	2	6	12
Exitus vor 6 Std.	8	6	2	4	4
Exitus nach 6 Std.	10	10	—	2	8

Überraschend war nun das Verhalten *hypophysektomierter Tiere* in der *Meningokokken- und Typhus-Versuchsreihe* (siehe auch Tab. 3 und 4, S. 190 und 192, sowie Tab. 6 und 7, S. 202, I. Mitteilung).

In Tab. 4 ist das Ergebnis an hypophysektomierten Tieren der Meningokokken-Versuchsreihe zusammengestellt.

Tab. 4. *Blutungshäufigkeit in NNR und Magen-Darm-Tractus bei hypophysektomierten Tieren (Meningokokken-Giftstoffe)*

Anzahl der Versuchstiere		Nebennierenblutungen positiv	Nebennierenblutungen negativ	Magen-Darm-Blutungen positiv	Magen-Darm-Blutungen negativ
Gesamt:	38	18	20	26	12
Exitus vor 6 Std.	13	—	13	10	3
Exitus nach 6 Std.	25	18	7	16	9

Wie sich aus Tab. 4 ergibt, wurden insgesamt 38 Tiere behandelt. Hiervon starben 13 (kurzfristig und langfristig hypophysektomierte) Tiere innerhalb 6 Stunden nach Versuchsbeginn. Sämtliche 13 Tiere ließen aus den bereits erörterten Gründen (Verlängerung der Latenzzeit des Blutungseintrittes an der NNR) Nebennieren-Hämorrhagien vermissen. Die *Blutungsbereitschaft des Magen-Darm-Kanals* erfuhr jedoch bei dieser Gruppe eine *deutliche Steigerung* (zehnmal ausgedehnte Magen-Darm-Blutungen), was beweist, daß die Latenzzeit für Magen-Darm-Blutungen durch Hypophysektomie nicht verlängert wird. Auch bei den 25 Tieren, welche die 6-Stunden-Frist überlebten und infolgedessen in der Mehrzahl NN-Blutungen aufwiesen, zeigte sich eine deutliche Zunahme der Blutungsbereitschaft im Magen-Darm-Kanal (sechzehnmal zum Teil schwere Hämorrhagien).

Ganz analog verhielten sich die *hypophysektomierten* Tiere der *Typhus-Versuchsreihe*, wie aus Tab. 5 ersichtlich.

Tab. 5. *Blutungshäufigkeit in NNR und Magen-Darm-Tractus bei hypophysektomierten Tieren (Typhus-Giftstoffe)*

Zahl der Versuchstiere		Nebennierenblutungen positiv	Nebennierenblutungen negativ	Magen-Darm-Blutungen positiv	Magen-Darm-Blutungen negativ
Gesamt:	12	6	6	10	2
Exitus vor 6 Std.	4	—	4	2	2
Exitus nach 6 Std.	8	6	2	8	—

Von den 12 kurzfristig und langfristig hypophysektomierten Tieren der Typhusserie starben 4 innerhalb 6 Stunden. Hiervon zeigten 2 Tiere deutlich positive Magen-Darm-Blutungen, während von den 8 die 6-Stunden-Frist überlebenden Exemplaren sämtliche Tiere zum Teil schwerste Magen-Darm-Blutungen aufwiesen.

Aus dem Vergleich der Blutungsanfälligkeit verschiedener Organsysteme bei normalen und hypophysektomierten Tieren, die mit Meningokokken- bzw. Typhusstoffen behandelt wurden, ergibt sich somit eindeutig eine *Zunahme der Blutungsbereitschaft im Magen-Darm-Tractus nach Hypophysektomie*. Die Blutungslatenzzeit erfährt hingegen keine signifikante Änderung zum Unterschied zur Blutungslatenzzeit der NNR. Ganz allgemein läßt sich hieraus folgern, daß die *Anfälligkeit des Kapillarsystems zweier Organbereiche* (*Nebenniere* einerseits, *Magen-Darm-Tractus* andererseits) *gegenüber bestimmten Bakterienstoffen durch Hypophysektomie im umgekehrten Sinne modifiziert* wird.

Obgleich im Endeffekt weitgehend ähnlich (hämorrhagische Nekrose), sind NNR- und Magen-Darm-Blutungen pathophysiologisch in bezug auf die Veränderung der hormonalen Situation durchaus differente Vorgänge. Dies zeigt eindeutig das vorliegende Versuchsergebnis. Aber auch ohne Kenntnis dieses Resultates wäre ein Vergleich zwischen NNR-Blutungen und Blutungsphänomenen anderer Organe wie z. B. Magen-Darm-Schleimhaut schon deshalb gewagt, weil die hormonale Substratbeeinflussung selbstverständlich von Substrat zu Substrat völlig verschieden ist und zum anderen eine hormonale Substratbeeinflussung des Magen-Darm-Tractus weitgehend unbekannt ist.

Die NN-Blutungen auf Toxinreize sind, wie aus den bereits besprochenen Versuchsergebnissen hervorgeht, ein überwiegend hormonal abhängiges Ereignis, an dem nervale Faktoren wahrscheinlich nicht entscheidend beteiligt sind. Die „neurodystrophische" Interpretation doppelseitiger Nebennierenhämorrhagien im Sinne efferenter zentralnervöser Reizauswirkungen *(Speransky)* läßt sich daher heute auch nicht mehr aufrechterhalten *(Erbslöh)*, wie zudem Kontrollversuche *Tonuttis* und anderer eindeutig gezeigt

haben. Daß das örtliche Nervensystem wie überall so auch hierbei in irgendeiner Weise beteiligt ist, kann von vornherein unterstellt werden. Nur läßt sich über die Art, wie das Nervensystem in die pathophysiologischen Vorgänge der Nebennierenblutungen eingeschaltet ist, vorläufig keine positive experimentelle Aussage machen.

Anders scheint es sich mit den Blutungsphänomenen im Magen-Darm-Tractus zu verhalten. Hier sind Erregungswirkungen zentralnervöser Art unter bestimmten Versuchsanordnungen experimentell klar beweisbar. Dies hat kürzlich *Tonutti* an der *Penicillin-Enteritis des Meerschweinchens* gezeigt, die nicht durch periphere Kontaktnahme, sondern über *zentral ausgelöste neurovaskuläre Mechanismen* zustande kommt. Es wäre denkbar, daß auch den Magen-Darm-Blutungen nach Verabfolgung von Meningokokken- und Typhusstoffen ähnliche nervale Vorgänge zugrunde liegen Der experimentelle Beweis hierfür steht allerdings noch aus. Die unbestreitbare Tatsache, daß die Blutungsbereitschaft dieser Substrate gegenüber derartigen Giftstoffen nach Hypophysektomie zunimmt, läßt sich vorerst nur zur Kenntnis nehmen, aber nicht befriedigend erklären, wenn man von den später zu erörternden Untersuchungen über die Beeinflussung der Kapillarresistenz durch ACTH absieht.

2. Shwartzman-Phänomen

Unsere oben besprochenen Versuche hatten Blutungsphänomene zum Gegenstand, die, wenn auch im gegenteiligen Sinne, durch Änderung hormonaler Bedingungen beeinflußt werden können. Es erschien nunmehr reizvoll, nach Blutungsbeispielen zu suchen, die eine solche experimentell faßbare Anteilnahme hormonaler Faktoren nicht ohne weiteres erkennen ließen. In erster Linie kam hierfür die als *Shwartzman*-Phänomen bekannte hämorrhagische Reaktion des Hautgewebes in Frage.

Über den Mechanismus dieses nicht den allergischen Erscheinungen im engeren Sinne zugeordneten Phänomens — von seinem Entdecker auch heute noch unverbindlich als „phenomenon of local tissue reactivity" bezeichnet — ist viel diskutiert worden. Im einzelnen soll hierauf nicht näher eingegangen werden. Ob es sich nun um eine „Reaktion zwischen Kulturfiltrat und einem Reaktionskörper unbekannter Herkunft" *(Apitz)*, eine „Pathergie" *(Rössle)*, eine „anaphylaktische Reaktion" *(Hansen)* oder „um nichts anderes, als eine Summation von Entzündungsreizen" *(Heinlein)* handelt, ist für unsere Fragestellung zunächst von geringer Bedeutung. Sicher ist, daß durch die intrakutane Erstinjektion (sogenannte *präparative Injektion*) bestimmter Bakterienstoffe (am besten eignen sich Meningokokkenfiltrate) eine lokale Gewebsschädigung mit Nekrosen und Leukozyteninfiltration entsteht und daß durch eine Zweitinjektion des gleichen oder eines anderen Stoffes 18 bis 24 Stunden später in die Blutbahn (sogenannte *auslösende Injektion*) eine von Tier zu Tier verschieden deutliche hämorrhagische Nekrose im bereits veränderten Hautgebiet erzeugt wird.

Das traditionelle Versuchstier für dieses Experiment ist das Kaninchen, das nach intrakutaner Präparation durchschnittlich zu 90% mit einer wenige Stunden

nach der auslösenden Zweitinjektion auftretenden Hämorrhagie im präparierten bzw. sensibilisierten Hautbezirk reagiert. Meerschweinchen galten bisher als weniger geeignete Versuchsobjekte, erwiesen sich aber gegenüber unseren Meningokokkenaufbereitungen mit breiter serologischer Basis auch für mittlere Versuchsreihen als durchaus brauchbar.

Die folgende Tab. 6 zeigt die Ergebnisse des *Shwartzman*-Versuches an 39 normalen Meerschweinchen, die 24 Stunden nach einer Erstinjektion von 0,1 ccm Meningokokkenstoffen intrakutan (Bauchhaut) eine Dosis des gleichen Stoffes von 1,0 ccm intrakardial erhielten. Die Tiere wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Zweitinjektion (1 bis 15 Stunden) getötet. Die Auswertung der Blutungsbefunde an den Nebennieren und an anderen Organen ergibt sich aus den Tabellen der I. Mitteilung.

Die Unterscheidung in stark- und schwachpositive Reaktion ist rein deskriptiv zu verstehen und naturgemäß etwas willkürlich. Unter „stark positiv" (siehe Abb. 3) sind flächenhafte Hämorrhagien von durchschnittlich 2 × 3 cm Größe gemeint. Als „schwach positiv" (siehe Abb. 4) werden fleckförmige Hautblutungen von linsen- bis Erbsengröße oder kleine flächenhafte Blutungen mit einer Ausdehnung von maximal 0,5 × 1 cm bezeichnet. „Positive" Blutungen liegen größenmäßig in der Mitte.

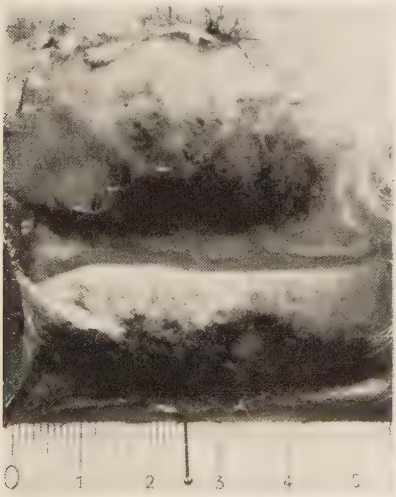


Abb. 3. Beispiel einer stark positiven Shwartzman-Reaktion am hypophysekt. Meerschw. (Maßstab in Zentimeter), ausgedehnte flächenhafte Blutung Cutis und Subcutis, Bauchhaut

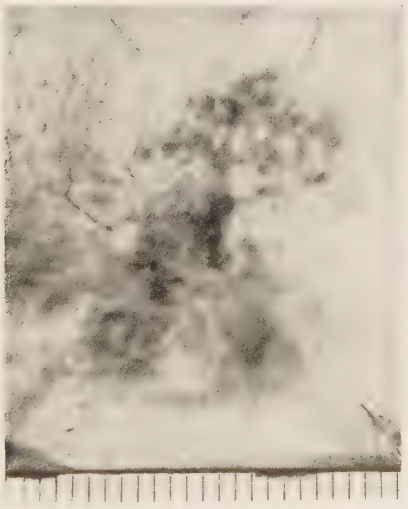


Abb. 4. Stark abgeschwächte Shwartzman-Reaktion beim Normaltier unter ACTH (Maßstab in Millimeter).

Nach dem vorliegenden Ergebnis an Normaltieren erschienen weitere Untersuchungen unter veränderten hormonalen Bedingungen erfolgversprechend.

Tab. 6. *Shwartzman-Versuch (Normaltiere, Meningokokken)*

Op.-Nr.	Tod nach Zweitinjektion	Shwartzman-Phänomen
2285	1 Stunde	negativ
2310	4 Stunden	stark positiv
2311	5 Stunden 30 Minuten	stark positiv
2291	7 Stunden	stark positiv (Mamma ++)
2350	8 Stunden	stark positiv
2314	8 Stunden	negativ
2318	9 Stunden	stark positiv
2320	9 Stunden	positiv
2352	10 Stunden	positiv
2353	11 Stunden	schwach positiv
2363	11 Stunden	stark positiv
2292	11 Stunden	schwach positiv
2356	12 Stunden	stark positiv
2297	12 Stunden	negativ
2296	12 Stunden	negativ
2295	12 Stunden	negativ
2322	14 Stunden	stark positiv
2362	13 Stunden	positiv
2393	13 Stunden	positiv
2364	13 Stunden	stark positiv
2365	14 Stunden	negativ
2294	12 Stunden	positiv
2321	12 Stunden	stark positiv
2366	15 Stunden	stark positiv
2324	13 Stunden 30 Minuten	positiv
2325	14 Stunden	positiv
2313	8 Stunden	schwach positiv
2361	13 Stunden	negativ
2401	10 Stunden 15 Minuten	schwach positiv
148	12 Stunden	stark positiv
197	6 Stunden	stark positiv
198	2 Stunden	positiv
199	5 Stunden	stark positiv
200	7 Stunden	stark positiv
201	14 Stunden	schwach positiv
202	9 Stunden	schwach positiv
203	14 Stunden	stark positiv
204	14 Stunden	schwach positiv
205	14 Stunden	positiv

Von insgesamt 39 Versuchstieren sind demnach:

stark positiv	positiv	schwach positiv	negativ
16	9	7	7

Über die Beeinflussung des *Shwartzman*-Phänomens durch zusätzliche Verabfolgung von Hormonen an Normaltieren liegen bereits einige Untersuchungen vor. Übereinstimmend wurde dabei festgestellt, daß die Kapillarresistenz unter ACTH bzw. Cortison ansteigt (*Hoigné, Koller* und *Storck; Shwartzman, Schneierson* und *Soffer; Robson* und *Duthie*). Speziell konnte gezeigt werden, daß am normalen Kaninchen die hämorrhagische Hautnekrose unter hohen Dosen von ACTH eine deutliche Abschwächung erfährt (*Thomas* und *Mogabgab*). Nach Untersuchungen von *Hoigné, Koller* und *Storck* beruht der zur Unterdrückung des *Shwartzman*-Phänomens beim Normaltier führende antihämorrhagische Effekt des ACTH auf Zunahme der Kapillarresistenz, Verkürzung der Antithrombinzeit und Thrombozytenanstieg, während unspezifische hämorrhagische Umstimmungen, wie sie im *Shwartzman*-Versuch zustande kommen, die Kapillarresistenz herabsetzen, die Antithrombinzeit verlängern und die Thrombozytenzahl verringern. ACTH in hohen Dosen scheint also diesen, den Ablauf der hämorrhagischen Reaktion begünstigenden Faktoren entgegenzuwirken.

Eigene Versuche haben die Befunde der genannten Autoren rein quantitativ, d. h. gemessen an der Unterdrückungshäufigkeit der örtlichen hämorrhagischen Reaktion bestätigt, wie sich aus der folgenden *Tab. 7* ergibt.

Tab. 7. *Beeinflussung des Shwartzman-Phänomens durch ACTH beim Normaltier* (Cortiphyson [Promonta] 9 bis 11 E auf 2 Stunden vor und nach Zweitinjektion verteilt)

Op.-Nr.	Tod nach Zweitinjektion	Shwartzman-Phänomen
907	5 Stunden	positiv
908	6 Stunden	negativ
909	8 Stunden	negativ
910	8 Stunden	negativ
911	12 Stunden	positiv
106	12 Stunden	schwach positiv
233	12 Stunden	schwach positiv
90	24 Stunden	positiv
92	überlebend	negativ
114	überlebend	negativ
913	überlebend	negativ
912	überlebend	negativ
906	überlebend	negativ
905	überlebend	negativ
28	überlebend	negativ
576	35 Stunden	positiv
91	58 Stunden	schwach positiv
136	58 Stunden	negativ

Von insgesamt 18 ACTH-behandelten Normaltieren sind:

stark positiv	positiv	schwach positiv	negativ
—	4	3	11

In Analogie zu der nach Hypophysektomie erfolgten Steigerung der Blutungsbereitschaft im Magen-Darm-Kanal und den Untersuchungen der obengenannten Autoren war zunächst auch zu erwarten, daß die *Shwartzman-Blutungen nach vorausgehender Hypophysektomie* stärker und häufiger auftreten als bei Normaltieren. Diese Erwartung hat sich, wie aus dem Beispiel Tab. 8 hervorgeht, nicht bestätigt.

Tab. 8. *Shwartzman-Versuch nach Hypophysektomie*
(Hypophysektomie 6 Tage bis 5 Monate vor Versuch)

Op.-Nr.	Tod nach Zweitinjektion	Shwartzman-Phänomen
2394	2 Stunden	negativ
2308	3 Stunden	positiv
2309	3 Stunden 30 Minuten	schwach positiv
2275	6 Stunden 30 Minuten	positiv
2312	7 Stunden	stark positiv
2315	9 Stunden	positiv
2276	7 Stunden	schwach positiv
2316	7 Stunden	stark positiv
2317	8 Stunden	stark positiv
2396	7 Stunden	negativ
2319	8 Stunden	stark positiv
2397	8 Stunden	schwach positiv
2395	8 Stunden	positiv
2398	9 Stunden	negativ
2399	10 Stunden	stark positiv
2402	10 Stunden	negativ
2400	10 Stunden	stark positiv
2403	10 Stunden	stark positiv
2404	11 Stunden	stark positiv

Von diesen 19 hypophysektomierten Tieren sind demnach:

stark positiv	positiv	schwach positiv	negativ
8	4	3	4

Nun lassen sich die durch Hypophysektomie geschaffenen Versuchsbedingungen nicht schlechthin gleichsetzen mit einer Ausschaltung des ACTH-Einflusses. Dies gilt lediglich für die Nebennierenrinde, deren Aktivitätsgrad, wie wir heute annehmen dürfen, ausschließlich vom ACTH beeinflußt wird. Nur sind hier ACTH-Zufuhr einerseits und Hypophysektomie andererseits reziproke und damit vergleichbare Versuchsbedingungen. Für alle anderen Substrate, insbesondere Organe ohne nachweisbare trope Abhängigkeit, gilt das selbstverständlich nicht. Vor allem wäre theoretisch durchaus denkbar, daß den kapillarwirksamen Eigenschaften des ACTH normalerweise andere gewebsaktive Hormone hypophysärer Her-

kunft (z. B. STH) entgegenstehen und damit seine tatsächlichen Eigenschaften verschleiern. Um dieser Frage nachzugehen, wurden *hypophysektomierte Tiere im Shwartzman-Versuch mit ACTH behandelt* (vgl. Tab. 9).

Tab. 9. *Beeinflussung des Shwartzman-Phänomens durch ACTH beim hypophysektomierten Tier*

(Hypophysektomie 7 bis 12 Tage vor Versuch, 3 bis 4 mg ACTH-Organon [1 mg 1,5 LA—lA Standard] 3 bis 4 Stunden vor Zweitinjektion)

Op.-Nr.	Tod nach Zweitinjektion	Nebennieren-blutungen	Shwartzman-Phänomen
2347	3 Stunden 30 Minuten	(+) (FT)*	negativ
2348	3 Stunden 30 Minuten	(+) (FT)	schwach positiv
2349	7 Stunden 30 Minuten	+ (FT)	positiv
2351	9 Stunden	+ (FT)	stark positiv
2354	10 Stunden	+ (FT)	positiv
2355	11 Stunden	negativ	schwach positiv
2357	11 Stunden	negativ	stark positiv
2358	12 Stunden	(+) (FT)	stark positiv
2359	12 Stunden	(+) (FT)	stark positiv
2360	12 Stunden	+ (FT)	positiv

* FT = Blutungstyp Fasciculata.

Von 10 Versuchstieren sind mithin:

stark positiv	positiv	schwach positiv	negativ
4	3	2	1

Daß die in der letzten Versuchsreihe verwendete ACTH-Dosis ausreichend war, ergibt sich aus den Nebennierenblutungen, die zum Unterschied zu ACTH-freien hypophysektomierten Tieren schon 3 bis 4 Stunden nach Zweitinjektion erkennbar waren und die für Normaltiere mit intakter Hypophyse typische Lokalisation in der Zona fasciculata zeigten. Bei Vergleich der Häufigkeit hämorrhagischer Hautreaktionen mit normalen bzw. hypophysektomierten Tiergruppen fällt jedoch keine nennenswerte Änderung der Blutungsbereitschaft auf. Die theoretisch zu erwartende Abschwächung des *Shwartzman*-Phänomens unter ACTH-Substitution ist jedenfalls nicht eingetreten. Es ist auch wenig wahrscheinlich, daß größere Versuchsreihen mit gleichen ACTH-Mengen zu anderen Ergebnissen führen. Durch Erhöhung der ACTH-Dosis dürfte es aber auch beim hypophysenlosen Tier gelingen, genau wie beim ACTH-behandelten Normaltier, die Blutungsbereitschaft zu verringern. Eine ACTH-Substitution innerhalb physiologischer Grenzen reicht offenbar hierzu nicht aus.

3. Allgemeine Erkenntnisse und Schlußfolgerungen

Aus der vergleichenden Gegenüberstellung der Ergebnisse mit dem *Shwartzman*-Phänomen, den Darmblutungsphänomenen und den hämorrha-

gischen Vorgängen an der Nebennierenrinde lassen sich folgende Erkenntnisse ableiten:

In *drei verschiedenen Organbereichen* (Haut, Magen-Darm-Tractus, Nebennierenrinde) vollzieht sich unter dem Einfluß von Meningokokken-Giftstoffen im Endeffekt das gleiche, nämlich die hämorrhagische Nekrose. Diesen phänomenologisch weitgehend ähnlichen Reizauswirkungen der Meningokokkennoxe an drei verschiedenen Substraten liegen hinsichtlich der Einflußnahme hormonaler Faktoren auf die Reaktivität des Substrates offenbar *drei differente pathophysiologische Mechanismen* zugrunde:

1. Wie bereits in der I. Mitteilung erörtert, wird das hämorrhagische Geschehen in der *Nebenniere* durch die hormonale Komponente qualitativ und quantitativ entscheidend beeinflußt.

2. Beim *Magen-Darm-Tractus* ist eine hormonale Einflußnahme auf die Reaktivität des Substrates noch weitgehend unbekannt. Die hormonale Komponente modifiziert das Gefäßverhalten nur quantitativ (wahrscheinliche Beeinflussung der Permeabilität und Kapillarresistenz). Der hämorrhagische Vorgang selbst läuft aber nach anderen Gesetzen als den für die Nebenniere gültigen ab. Bestimmte Versuche *(Tonutti)* haben gezeigt, daß toxische Magen-Darm-Blutungen vorwiegend neurovaskulärer Natur sein können. Ob dies auch für die Blutungen nach Meningokokken- bzw. Typhus-Giftstoffen zutrifft, müßte gesondert geprüft werden.

3. Das örtliche Schadensbild beim *Shwartzman*-Phänomen der Haut läßt sich durch Änderung der hormonalen Situation nicht beeinflussen. Eine Unterdrückung der Hautblutungen ist nur durch hohe Dosen von ACTH beim Normaltier möglich, nicht jedoch mit ACTH-Substitution beim hypophysenlosen Tier. Offenbar gehört das *Shwartzman*-Phänomen zu jener Kategorie krankhafter Gewebsreaktionen, die überwiegend oder ausschließlich durch die Reizeinwirkung der peripheren Noxe gestaltet werden. Die hormonale Beeinflussung dieses Phänomens (ACTH in hohen Dosen) ist mehr eine „pharmakologische" als eine „physiologische". ACTH oder andere hormonale Faktoren dürften normalerweise im Geschehensablauf der hämorrhagischen Hautnekrose keine entscheidende Rolle spielen.

Die Ausdehnung der Versuche an einem hormonal gesteuerten Organ (NNR) auf andere Substrate ohne erkennbare hormonale Abhängigkeit (Magen-Darm-Schleimhaut, Hautorgan) erschien notwendig, um an einem konkreten Modellbeispiel relativ einfacher Art die Schwierigkeiten aufzuzeigen, die der Deutung von Phänomenen lediglich unter formalen, zeitlichen oder ätiologischen Aspekten entgegenstehen. Das Ergebnis unserer Versuche ist daher vorerst ein mehr negatives. Es werden mehr Fragen aufgeworfen als beantwortet. Die Versuche sind insofern auch ungeeignet, um damit in eine Diskussion über allgemein-pathologische Probleme einzutreten. Es wird daher bewußt auf eine Stellungnahme zu dieser oder jener „Theorie der Medizin" verzichtet, sondern nur auf die Forderung *Tonuttis* hingewiesen, die einzelnen pathophysiologischen Bedingungen von Substrat zu Substrat gegenüber verschiedenen Noxen zu analysieren und sich nicht mit einer einfachen, aus bestimmter Versuchssituation abgeleiteten Generalformel

zufrieden zu geben. Was wir an Symptomen und pathologisch-anatomischen Phänomenen beim toxisch-infektiösen Krankheitsgeschehen beobachten, ist zumeist der erreichte Endzustand, nicht der Vorgang. Gerade der Kliniker ist leicht geneigt, aus der Identität der Phänomene auf die Identität ihrer Pathogenese zu schließen. Trotz erkennbarer funktionspathologischer Ansätze wird auch heute noch die offizielle Krankheitslehre von einer formalistischen Systematik erreichter morphologischer Tatbestände beherrscht, die für Erkennung und Klassifizierung der Vielfalt biologischen Geschehens sicherlich notwendig und unersetzlich ist. Andererseits haben allgemeinpathologische Konzeptionen (*Ricker, Speransky, Selye* u. a.) synoptische Betrachtungsstandpunkte in die klinische Pathologie getragen, die manchen verleiten, das Besondere zugunsten des Gemeinsamen zu vernachlässigen. Wir glauben aber, daß gerade die Versuchsanordnungen *Tonuttis*, dem wir die entscheidende Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen verdanken, mit ihrer kritischen Beschränkung auf konkrete, klar definierte, experimentelle Situationen in besonderem Maße geeignet sind, eine Synthese zwischen klassischer Phänomenologie und moderner Funktionspathologie zu schaffen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit (siehe auch I. Mitteilung, Acta neuroveget. *12*, 3 (1955), 179) diente der Beantwortung der Frage nach der Bedeutung hormonaler Faktoren für bestimmte experimentelle Krankheitssituationen. Durch die Forschungsarbeit der letzten Jahre ist das Problem der *unspezifischen innersekretorischen* Beeinflussung von Krankheitsvorgängen beliebiger Art in den Vordergrund der medizinischen Diskussion getreten. Eine Übertragung der Konzeption *Selyes* von den „Adaptionskrankheiten" auf die allgemeine Krankheitslehre birgt die Gefahr in sich, die Bedeutung *spezifischer* Krankheitskomponenten zu vernachlässigen. Trotz gewisser und von jeher dem Arzt geläufiger Gemeinsamkeiten ätiologisch differenter Krankheitstypen bedarf es einer sorgfältigen Prüfung, ob und in welchem Umfang hormonale Gegebenheiten speziell des Funktionssystems HVL-NNR im jeweiligen Falle an den das Gesamtbild einer Krankheit bestimmenden *örtlichen Reaktionsvorgängen* beteiligt sind.

Die bekannten Modellversuche *Tonuttis* haben erstmalig unter klar definierten experimentellen Bedingungen das *Zusammenwirken unspezifischer* hormonaler und *spezifischer* toxischer Reizkomponenten dargelegt. So zeigte die Analyse der durch Di-Toxin an der NNR hervorgerufenen Blutungsphänomene, daß hormonale Faktoren zwar die *Voraussetzungen* für das pathophysiologische Geschehen der Substraterkrankung liefern, sie aber selbst *nicht verursachen*, wie in Analogie zur Lehre von den Adaptionskrankheiten angenommen werden könnte. Vielmehr entscheidet das *Wirkungsverhältnis* beider Komponenten über das Schicksal des Substrates. Dieses Wirkungsverhältnis ist beim Di-Toxin derart, daß durch Ausschaltung der hormonalen Reizkomponente (Blockierung des Stress-Mechanismus durch Hypophysektomie) die Reaktionsfähigkeit des Gewebes auf Toxinreize erlischt.

Die Grundversuche *Tonuttis* am Di-Toxin-vergifteten Meerschweinchen wurden von uns nachgeprüft und in vollem Umfang bestätigt.

Bei Verallgemeinerung der Erkenntnisse, die sich aus dem Di-Modellversuch *Tonuttis* ableiten lassen, könnte angenommen werden, daß das *gleiche* Substrat (NNR) mit seiner stets gleichen hormonalen Abhängigkeit auf die *verschiedensten* gewebszerstörenden Reize stets in gleicher Weise reagiert, letzten Endes also die

unspezifische Komponente seiner tropen Beziehungen zum HVL in allen pathophysiologischen Situationen gleichwertig bleibt.

Um diese Frage zu klären und zu prüfen, ob *andere* beim Normaltier zu gleichen Nebennierenschäden führende Giftstoffe in einem gleichen Wirkungsverhältnis zur unspezifischen hormonalen Substratbeeinflussung stehen, wurden Meerschweinchen mit *Meningokokken-* und *Typhus*-Giftstoffen unter den Bedingungen des *Tonutti*schen Modellversuches behandelt.

Die Befunde an der NNR derart behandelter Normaltiere entsprechen mit gewissen quantitativen Unterschieden den Befunden nach Di-Toxin-Vergiftung. Aus dem Verhalten histo-chemischer Konstituenten der NNR konnte geschlossen werden, daß auch Meningokokken- und Typhusgiftstoffe beim Normaltier Stressor-Eigenschaften entfalten und die NNR zu vermehrter physiologischer Tätigkeit anregen. Die Latenzzeit dieser durch Meningokokken- und Typhus-Giftstoffe hervorgerufenen, beim *Normaltier* ausschließlich in der *Zona fasciculata* erfolgenden Blutungen war wesentlich kürzer als bei Di-Toxin-Blutungen. Nach dem örtlichen Befund an der NNR der Normaltiere und seiner weitgehenden morphologischen Identität mit den Di-Hämorrhagien durfte zunächst erwartet werden, daß auch die unter Meningokokken- und Typhus-Giftstoffen auftretenden Blutungsphänomene nach Hypophysektomie ausbleiben. Überraschenderweise gelang es aber nicht, durch Hypophysektomie diese Blutungen zu unterdrücken. So traten *trotz* Hypophysenentfernung nach Verwendung der genannten Giftstoffe NNR-*Blutungen* auf. Diese Blutungen erfolgten jedoch regelmäßig *später* als bei Normaltieren (Verdoppelung der Latenzzeit), fanden sich auch nicht mit der Regelmäßigkeit wie beim Normaltier (*geringe* aber nicht obligate *Unterdrückung* der Blutungsbereitschaft) und erfuhren eine merkwürdige *lokalisatorische Modifikation* (Blutungsmaximum in Zona reticularis).

Das Ergebnis dieser Untersuchungen mit Meningokokken- und Typhus-Giftstoffen beweist, daß das Schicksal eines bestimmten Substrates (NNR) nicht, wie im Di-Toxin-Versuch allein von seinen hormonalen Steuerungsmechanismen abhängt, sondern, daß es Giftstoffe gibt, die in zwar nicht gänzlicher aber doch *weitgehender Unabhängigkeit* vom *hormonal bestimmten* funktionellen *Leistungsgrad* des Substrates *gewebszerstörend* wirken können. Der örtliche Krankheitsvorgang, in diesem Falle die hämorrhagische Nekrose der NNR, ist also die *Resultante* eines von Toxin zu Toxin *verschiedenen* Wirkungsverhältnisses zwischen spezifischer Noxe und unspezifischer hormonaler Substratbeeinflussung. Während letztere als Ausdruck des bei allen Krankheitsvorgängen in Gang gesetzten Alarmmechanismus im wesentlichen *konstant* bleibt, ist die spezifische Wirkungskomponente von Fall zu Fall *verschieden*, was besagt, daß *formal gleichen* Befunden am *gleichen* Substrat durchaus *differente pathophysiologische Vorgänge* zugrunde liegen. Diese Differenz wird bestimmt durch die spezifischen Eigenschaften der Noxe.

Die hämorrhagische Nekrose nach Di-Toxin ist lediglich *eine* der zahlreichen Möglichkeiten krankhafter Giftauswirkung am Gewebe, die sich in breiter Skala von den rein endogenen durch den Alarmreiz hervorgerufenen Substratänderungen bis zu den vorwiegend durch das örtliche Schadensbild gestalteten Gewebsschäden ausspannt.

Derartigen Möglichkeiten ist in *allen* Substraten Rechnung zu tragen auch dann, wenn das *Endergebnis* eines *Krankheitsvorganges in verschiedenen Substraten gleiche* oder *ähnliche* Gestalt annimmt, wie z. B. bei gewissen experimentell erzeugbaren *hämorrhagischen Diathesen* mit Blutungen in verschiedenen Organbereichen.

Dies zeigt die experimentelle Analyse von Blutungsphänomenen, die gleichzeitig mit den NNR-Blutungen an anderen Substraten (Magen-Darm-Kanal, Hautorgan nach vorausgehender örtlicher Sensibilisierung im Shwartzman-Versuch) unter Einwirkung der Meningokokken-Giftstoffe auftreten. Bei Auswertung größerer Versuchsreihen ergibt sich, daß die Änderung der *unspezifischen* Bedingungen (Hypophysektomie) bei gleichbleibenden *spezifischen* Bedingungen (Giftnoxe) sich an verschiedenen Substraten verschieden auswirkt. Während die Blutungsbereitschaft der NNR durch Hypophysektomie die erörterte Abschwächung und Modifizierung erfährt, werden die Blutungsphänomene am Magen-Darm-Tractus verstärkt. Für die *Hautblutungen* des Shwartzman-Phenomens ist die Abwesenheit der Hypophyse hingegen *irrelevant*. Die Verstärkung der Darmblutungen beruht wahrscheinlich auf einer allgemeinen Herabsetzung der Kapillarrestistenz unter ACTH-Mangel, in welche die Gefäße der NNR nicht einbezogen sind. Der Pathomechanismus der Darmblutungen ist mit dem der NNR-Blutungen allein deshalb schon nicht vergleichbar. Möglicherweise sind die Hämorrhagien im Magen-Darm-Bereich durch *nervale Erregungswirkungen* bedingt. Demgegenüber sind die NNR-Blutungen, pathophysiologisch gesehen, überwiegend hormonal gesteuerte Ereignisse, hinter denen die Bedeutung des vegetativen Nervensystems im Sinne der „Neurodystrophie" zurücktritt.

Die hämorrhagische Nekrose der Haut nach örtlicher Sensibilisierung gehört zu jener Kategorie von Phänomenen, auf deren Gestaltung am intakten Tier hormonale Faktoren keinen experimentell nachweisbaren Einfluß ausüben, und die somit ausschließlich durch periphere *spezifische* Wirkungen bedingt sein dürften. Nur ACTH in großen Dosen beim Normaltier vermag im Rahmen einer allgemeinen Steigerung der Kapillarresistenz die örtliche Blutungsbereitschaft der Haut zu unterdrücken. Schlußfolgerungen aus diesem mehr pharmakologischen Unterdrückungseffekt auf die Teilnahme hormonaler Faktoren an derartigen Blutungsphänomenen durch örtliche Sensibilisierung gestatten diese Experimente nicht.

Die Gegenüberstellung phänomenologisch ähnlicher Gewebsschäden an verschiedenen Substraten (hämorrhagische Nekrose) unter gleichen experimentellen Bedingungen mahnt zur Vorsicht bei der Abstrahierung bestimmter konkreter Versuchsergebnisse im Sinne allgemein-pathologischer Theorien.

Literatur

Apitz, K., Virchows Arch. *293* (1934), 1. — *Hansen, K.*, Dtsch. Med. Wschr. *72* (1947), 209. — *Erbslöh, Fr.*, Z. klin. Med. *146* (1950), 402. — *Heilmeyer, L.*, und *H. Begemann*, Handb. Inn. Med. 1951, Bd. 2. Springer-Verlag. — *Heinlein, H.*, Z. Hyg. *127* (1948), 748. — *Hoigné, R., F. Koller* und *H. Storck*, Symposium Zürich, 1951, S. 134. Schweiz. med. Wschr. *81* (1951), 8. — *Klinge, F.*, Virchows Arch. *313* (1944), 89. — *Robson, H. N.*, und *J. J. R. Duthie*, Brit. med. J. 1950/II, 4686, 971. — *Roessle, R.*, Dtsch. med. Wschr. 1946, 48. — *Shwartzman, G.*, Phenomenon of local tissue reactivity. New York, P. H. Hoeber, 1937. — *Shwartzman G., S. St. Schneierson* und *L. J. Soffer*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) *75* (1950), 175. — *Thomas, L.*, und *W. L. Mogabgab*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) *74* (1950), 829. — *Tonutti, E.*, Acta Neuroveget. *VI* (1953), 220. Klin. Wschr. *20* (1941), 1196; Klin. Wschr. *27* (1949), 569; Klin. Wschr. *28* (1950), 137; Klin. Wschr. *28* (1950), 516. Neue med. Welt 1950, Nr. 4. Endokrinologie *28* (1951), 1. Dtsch. med. Wschr. *76* (1951), 1041. Behring-Werk Mitt. Heft 25 (1952). Verhdl. Dtsch. Ges. Path. 36. Tag., 1952.

Anschrift des Verfassers: Dr. F. Wawersik, Medizinische und Nervenklinik der Städtischen Krankenanstalten, Wuppertal, Heusnerstraße 29.

Istituto di Anatomia Umana normale dell'Università di Parma
(Direttore: Prof. *G. Ottaviani*)

Ricerche sull'azione di estratti di frazioni lipoidee di diencefalo sulla tiroide

G. Ottaviani e **G. Azzali**

Con 21 Figure

E' per noi particolarmente gradito ed onorevole concorrere con questo modesto lavoro all'omaggio che molti ricercatori desiderano fare alla Professore *Coronini* che per la Sua attività, per il Suo amore e dedizione alla Scienza, si è meritata profonda ammirazione e stima e si è resa benemerita nel campo Neurovegetativo Internazionale.

Le moltissime ricerche fatte sull'azione di ormoni e di sostanze varie sul tessuto tiroideo sono ormai diventate così numerose che il ricordarle diventerebbe un'inutile ripetizione in quanto sono già state esposte in questi ultimi anni da numerosi Autori (*Pighini*, *Aron*, *Loeb*, *Jansen* e *Loeser*, *Oehm*, *Paal*, *Allara*, *Bulliard* e *Moday*, *Baschieri* e *Ferri*, *Allegranza*, *Corti* e *Romualdi*, *Curri* e *Fedeli* ecc.).

Però la questione che a noi particolarmente interessa è di vedere se l'azione di estratti lipoidei del diencefalo si ripercuotono sul parenchima tiroideo con qualche effetto visibile nelle sezioni microscopiche.

E' noto che il tessuto tiroideo è sensibile all'azione di ormoni e di sostanze varie ad azione tireotropa. In generale la sensibilità del tessuto tiroideo a queste sostanze sperimentalmente iniettate si manifesta con maggior o minor produzione di colloide, con variazioni delle cellule parafollicolari, interfollicolari ecc.

E' accertato ormai che l'ipofisi (lobo anteriore) prepara un ormone tireotropo ed è ammesso anche che questo ormone sembra essere liberato mediante stimoli diencefalici; però negli ultimi tempi hanno preso piede numerose ricerche di *Scharrer* ed *Allievi* che tendono a mettere in evidenza una sostanza ad azione ormonale e che viene secreta da cellule di alcuni centri neurovegetativi del diencefalo. Poichè fino ad oggi nessuno aveva potuto ed avuto l'occasione di possedere e provare sperimentalmente estratti di frazioni lipoidee del diencefalo, e dopo i significativi risultati ottenuti da *Azzali* (1955) riguardo l'azione dei suddetti estratti sulle cellule gangliari di alcuni centri ipotalamici, abbiamo creduto opportuno studiarne attentamente l'azione sul tessuto tiroideo.

Materiale e tecnica

Per la presente ricerca ci siamo serviti di 15 Cani e 20 Hamster suddivisi in vari gruppi a seconda della quantità di frazioni lipoidee di diencefalo (F. L. D.) iniettata per via intramuscolare e a seconda della durata del trattamento.

In particolare abbiamo trattato un primo gruppo di Cani con piccole dosi e più precisamente con 2 cc. pro die di F. L. D. per la durata di 12, 20, 30 giorni.

Un altro gruppo di Cani fu trattato invece con forti dosi e cioè con 7, 12, 20, 25 cc. di F. L. D. pro die per la durata di 10 giorni.

Anche gli Hamster furono suddivisi in due gruppi principali: un primo gruppo fu trattato con piccole dosi di F. L. D. e cioè con 1 cc. pro die per 2, 4, 7, 15, 30 giorni ed un secondo gruppo invece fu trattato con dosi massive di 3 a 5 cc. pro die per la durata di 7 giorni.

Alla fine delle prove sperimentali gli animali furono sacrificati mediante dissanguamento; le tiroidi furono fissate, previo lavaggio con soluzione fisiologica, in Susa e Stieve, tagliate in fette di 4 a 5 micron e colorate in particolar modo col metodo di Azan.

La nostra descrizione sarà basata sopratutto sullo schema del *Thomas* (1934) e di *Allara* riferentesi alle basi morfologiche del ciclo secretorio della tiroide.

Abbiamo osservato, per maggior sicurezza, varie tiroidi di animali normali e dopo averne stabiliti i dati fondamentali e tutte le modificazioni istologiche del ciclo funzionale, siamo passati allo studio dei preparati delle ricerche fatte nei Cani e negli Hamster.

Risultati della ricerca

Animali trattati con piccole dosi di estratti lipoidei del diencefalo

Cani trattati per 12 giorni con 2 cc. pro die

La ghiandola tiroidea si presenta all'osservazione istologica con numerosi piccoli follicoli contenenti colloide cromofila. Si osservano pure follicoli tiroidei più grossi, con colloide abbondante, omogenea, cromofila che per forma e volume non si discostano molto da quelli dei casi di controllo (fig. 1). L'epitelio follicolare si presenta ricco di cellule di forma cubica e con scarse cellule parafollicolari (fig. 2). Numerosi in questo stadio sono i microfollicoli e alcuni nidi di cellule interfollicolari. In questi ultimi è facile riscontrare la presenza di qualche cellula parafollicolare con citoplasma chiaro e con granulazioni basofili. In complesso l'aspetto della ghiandola rappresenta un quadro di aumentata attività secretoria.

Cani trattati per 20 giorni con 2 cc. pro die

Il quadro è caratterizzato da follicoli di media grandezza, irregolari, con contenuto di colloide basofila la quale in alcuni follicoli presenta un alone periferico molto evidente di colloide cromofoba.

L'epitelio follicolare è formato da cellule cubiche del tipo degli elementi secretori (fig. 3). Leggermente diminuiti di numero, ma pur presenti sono i microfollicoli ed i nidi di cellule interfollicolari. Le cellule parafollicolari

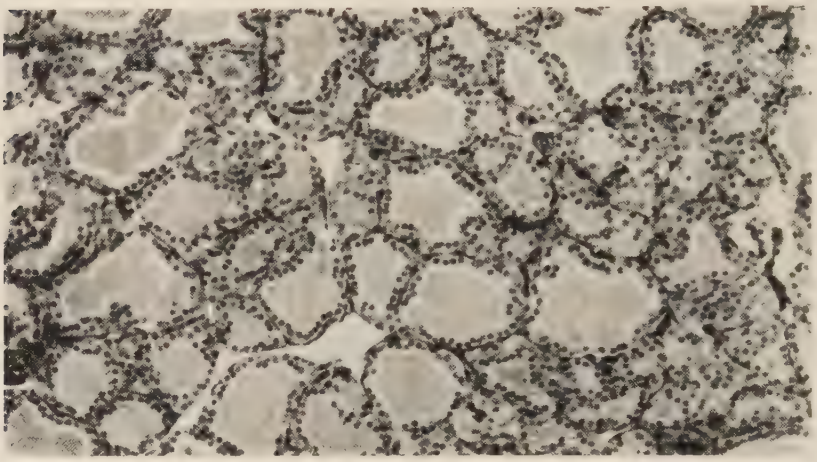


Fig. 1. Cane trattato con 2 cc. pro die F. L. D. per la durata di 12 giorni. Il quadro istologico della ghiandola tiroide in questo stadio di sperimentazione differisce modicamente dal normale. × 88.

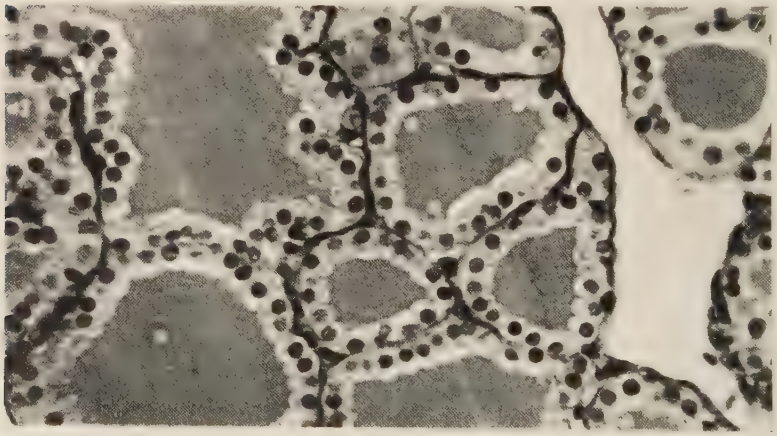


Fig. 2. Cane trattato con 2 cc. pro die di F. L. D. per la durata di 12 giorni. Alcuni follicoli della figura precedente a più forte ingrandimento per dimostrare l'epitelio follicolare con cellule cubiche di tipo secretore. × 250.

talvolta si trovano isolate qua e là (figg. 4 a 6), ma spesso si riscontrano nei nidi di cellule interfollicolari con aspetto globoso e citoplasma leggermente basofilo (fig. 5). Si osservano inoltre cellule globose, grosse, al di fuori del-

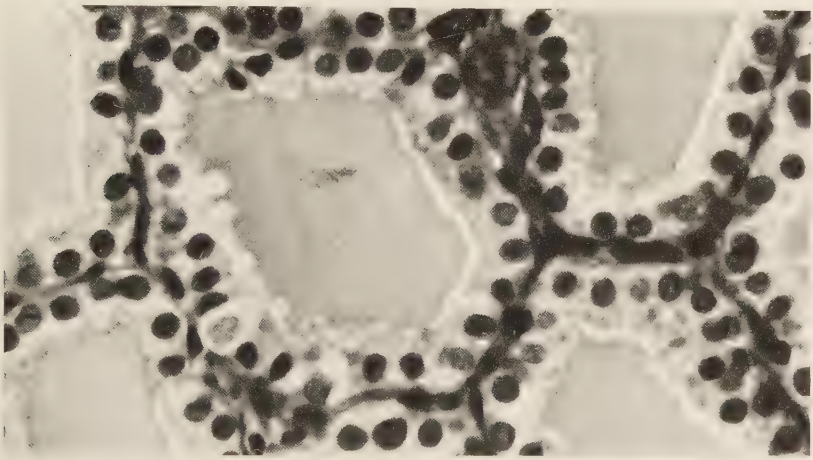
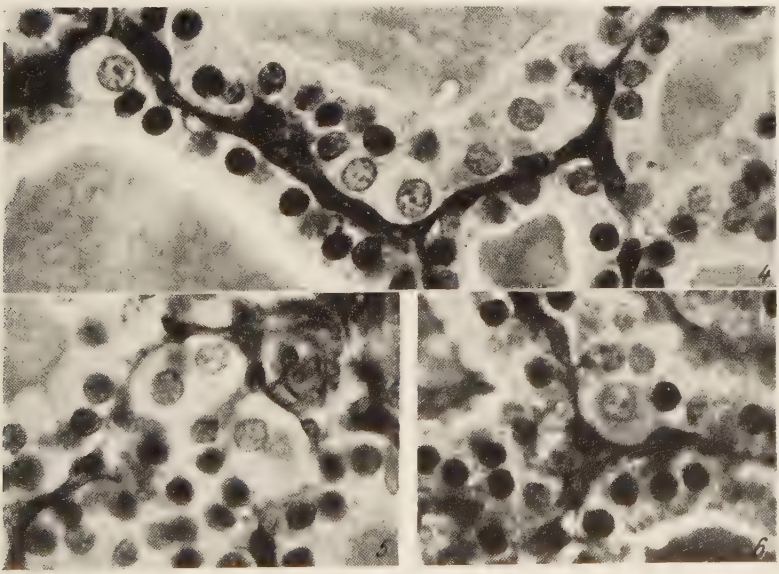


Fig. 3. Cane trattato con 2 cc. pro die di F. L. D. per la durata di 20 giorni. Follicoli tiroidei con epitelio in fase di secrezione, colloide omogenea, cromofila, con alone cromofobo nella parte periferica. In basso e leggermente a sinistra, ben visibili sono due cellule parafollicolari, globose, con citoplasma chiaro. × 420.



Figg. 4, 5, 6, Cane trattato con 2 cc. pro die di F. L. D. per la durata di 20 giorni. Immagini di cellule parafollicolari nell'assise epiteliale del follicolo e nei nidi di cellule interfollicolari. × 420.

l'assise epiteliale, con citoplasma chiaro e granulazioni leggermente basofile che stanno per diventare cellule parafollicolari.

Cani trattati con 2 cc. pro die per 30 giorni

Anche in questo stadio di sperimentazione, il quadro istologico è caratterizzato da follicoli di media grandezza, di forma irregolare, che occupano quasí uniformemente tutta la ghiandola tiroidea. L'epitelio follicolare è caratterizzato, nella maggior numero dei follicoli, da cellule cubiche; talvolta invece in alcuni di questi si riscontrano cellule cilindriche caratteristiche dei fenomeni escretori (fig. 7). I microfollicoli ed i nidi di cellule interfollicolari sono diminuiti molto di numero e così pure le cellule parafollicolari.

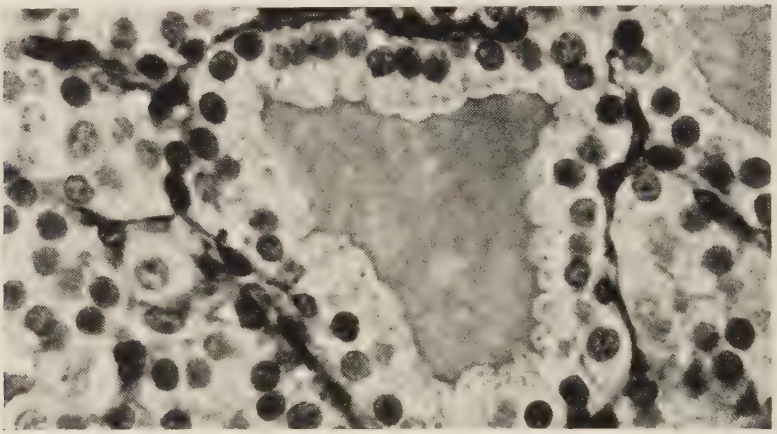


Fig. 7. Cane trattato con 2 cc. pro die di F. L. D. per la durata di 30 giorni. Follicolo tiroideo con epitelio a cellule cilindriche escretorie. In basso e leggermente a destra sono visibili due cellule parafollicolari che stanno per abbandonare l'assisi epiteliale del follicolo. A sinistra è ben evidente un nido di cellule interfollicolari con alcune cellule parafollicolari, globose, citoplasma chiaro con granuli basofili. × 420.

In conclusione dopo questi risultati osservati nella prima fase di sperimentazione e cioè con trattamento di piccole dosi di frazioni lipoidee per la durata di vario tempo, possiamo affermare che la tiroide si presenta in una fase di attività molto netta con fenomeni di secrezione ed escrezione alternati e senza evidenti quadri di fasi di riposo se si fa eccezione però di alcuni follicoli grossi con epitelio basso che talvolta si trovano nella zona periferica della ghiandola.

Animali trattati con forti dosi di estratti lipoidei di diencefalo

Cani trattati per 10 giorni con 7 cc. pro die

I follicoli tiroidei si presentano nel maggior numero voluminosi di forma varia, ma per lo più rotondeggianti e rettangolari, con colloide basofila di aspetto omogeneo e con vacuoli cromofobi nella zona periferica. L'epitelio follicolare si presenta con cellule di forma cubica, ma basse quasi ad indicare una diminuizione di attività. Le cellule parafollicolari che sono ancora nell'assise epiteliale o che stanno per staccarsi sono molto scarse e molto

diminuite sono pure quelle che nei precedenti casi si riscontravano numerose nei follicoli in via di ricostruzione e nei nidi di cellule interfollicolari.

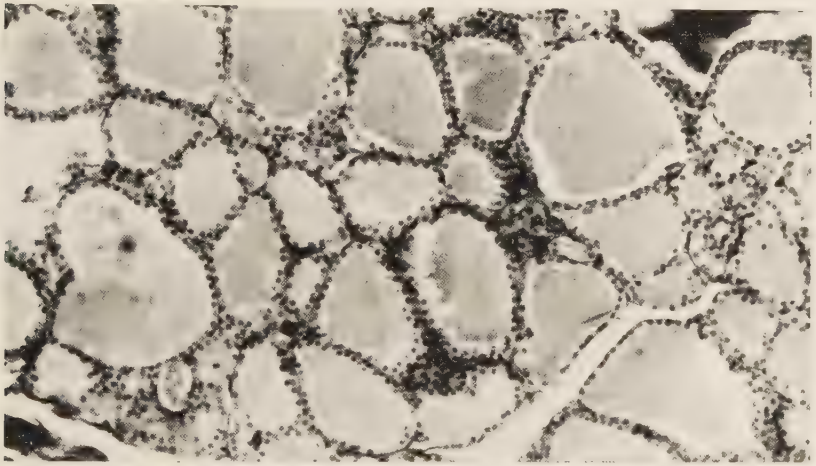


Fig. 8. Cane trattato per 10 giorni con 12 cc. pro die F. L. D. Follicoli grandi di forma varia. con colloide basofila ed epitelio follicolare basso a cellule cubiche. × 88.

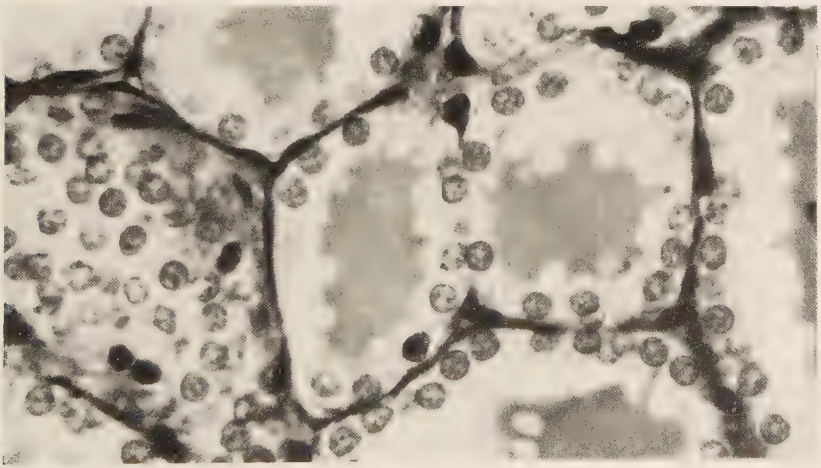


Fig. 9. Cane trattato con 12 cc. pro die di F. L. D. per la durata di 10 giorni. Particulare della precedente a più forte ingrandimento per dimostrare la diminuizione in altezza dell'epitelio follicolare. × 420.

Cani trattati per 10 giorni con 12 cc. pro die

Il quadro presenta follicoli grandi con colloide scarsamente cromofila, non aderente all'epitelio follicolare e con numerosi vacuoli lungo il margine periferico. L'epitelio follicolare si presenta basso con cellule cubiche e scarse cellule parafollicolari (figg. 8 a 9). Anche i microfollicoli sono poco numerosi

e così pure i nidi di cellule interfollicolari; in questi ultimi è facile rilevare numerose cellule parafollicolari con citoplasma chiaro e con granulazioni leggermente basofile.

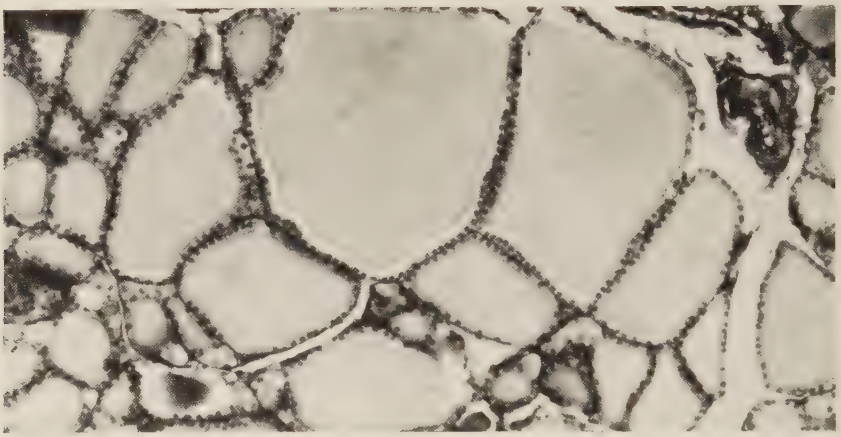


Fig. 10. Cane trattato con 20 cc. di F. L. D. pro die per la durata di 10 giorni. Voluminosi follicoli tiroidei con abbondante colloide cromofila ed epitelio follicolare piatto. × 88.

Fig. 11. Cane trattato con 20 cc. di F. L. D. pro die per la durata di 20 giorni. Particolare della precedente a più forte ingrandimento. In basso e al centro ben visibile è una cellula parafollicolare con citoplasma chiaro. × 250.

Cani trattati per 10 giorni con 20 a 25 cc. pro die

In questo stadio la ghiandola tiroidea si presenta con follicoli voluminosissimi, ripieni di colloide cromofila al centro e leggermente cromofoba nella parte periferica, ad aspetto omogeneo e senza vacuoli nella periferia. L'epitelio follicolare è basso, piatto ed assomiglia all'epitelio nella fase di riposo (figg. 10, 11, 12). Scarsi sono i microfollicoli che presentano anch'essi un epitelio molto basso ed anche i nidi di cellule interfollicolari. Le cellule

parafollicolari sono ancora presenti e ad aspetto globoso con citoplasma chiaro e con finissime granulazioni basofile.

Abbiamo quindi un aspetto istologico del parenchima tiroideo in fase di riposo.

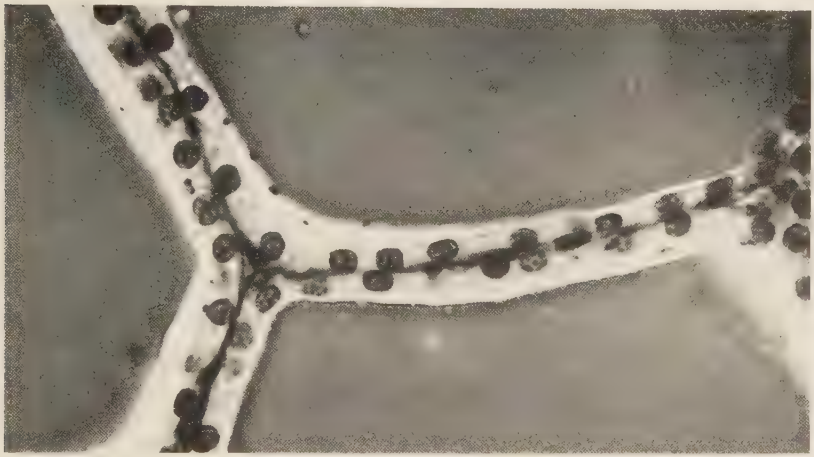


Fig. 12. Cane trattato con 25 cc. di F. L. D. pro die per la durata di 10 giorni. La microfotografia sta ad indicare lo spiccato appiattimento delle cellule dell'epitelio follicolare. × 420.

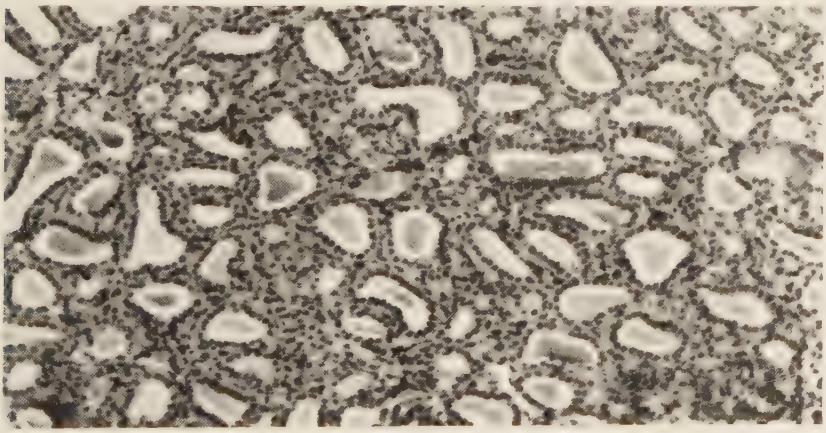


Fig. 13. Quadro istologico della tiroide di Hamster normale. × 88.

Hamster trattati con piccole dosi di estratti lipoidei di diencefalo

Animali trattati per 2, 4, 7, 15, 30 giorni con 1 cc. pro die

Il quadro istologico nei primi giorni di trattamento con frazione lipoidea di diencefalo è rappresentato da follicoli leggermente più voluminosi di quelli dei casi di controllo con colloide cromofila omogenea. L'epitelio

follicolare è cubico nella maggior parte, però in qualche follicolo si riscontra un epitelio caratterizzato da cellule cilindriche di tipo escretore (figg. 13 e 14).

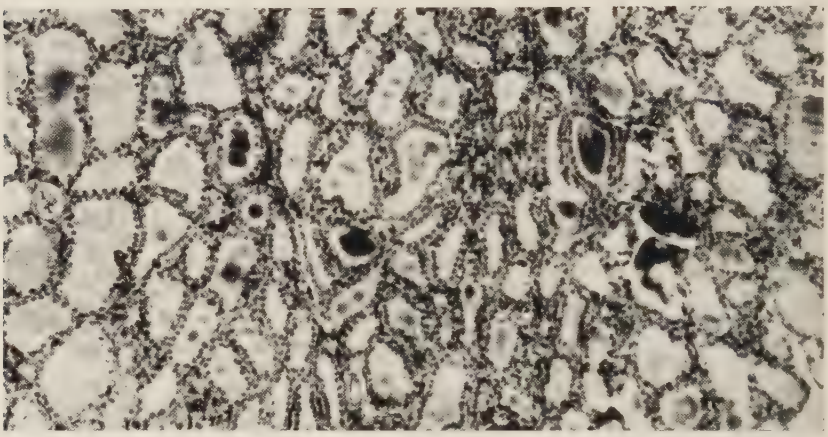


Fig. 14. Hamster tratatto con 1 cc. pro die di F. L. D. per la durata di 15 giorni. Ad eccezione di un lieve aumento di volume dei follicoli, non si osservano modificazioni degne di rilievo. × 88.

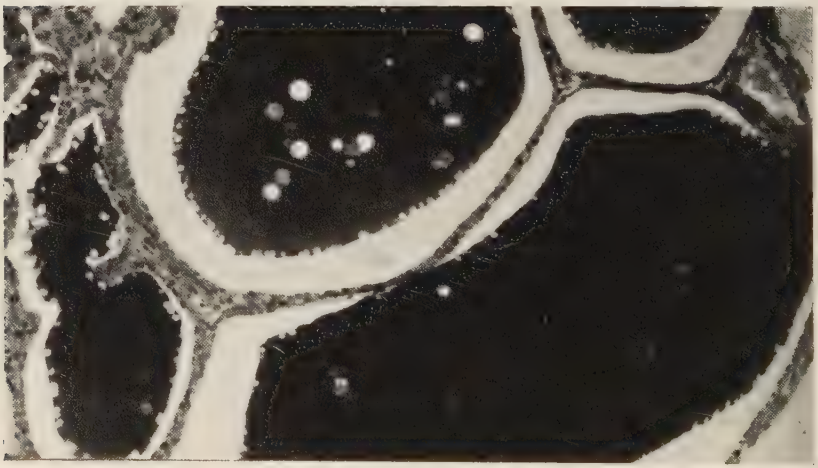


Fig. 15. Hamster con 5 cc. pro die di F. L. D. per la durata di 7 giorni. Voluminosi follicoli tiroidei con colloide cromofila ed epitelio follicolare piatto. × 88.

Le cellule parafollicolari isolate sono molto scarse mentre più abbondanti sono quelle raggruppate nei nidi di cellule interfollicolari; esse sono grosse, di forma rotondeggiante, con citopasma chiaro.

Il suddetto quadro istologico non subisce modificazioni rilevanti anche nelle tiroidi di animali trattati per lungo tempo ed in particolare per 15, 20, 30 giorni.

Hamster trattati con dosi massive di estratti lipoidei di diencefalo

Animali trattati per 7 giorni con 3 a 5 cc. pro die

La tiroide in questo stadio di sperimentazione si presenta fortemente alterata manifestando aspetti ben evidenti di stasi colloidale nei follicoli che

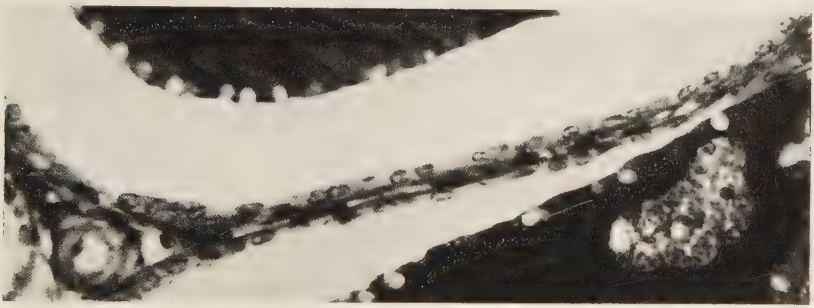


Fig. 16. Hamster trattato con 5 cc. pro die di F. G. D. per la durata di 7 giorni. Particolare della precedente a più forte ingrandimento. × 250.

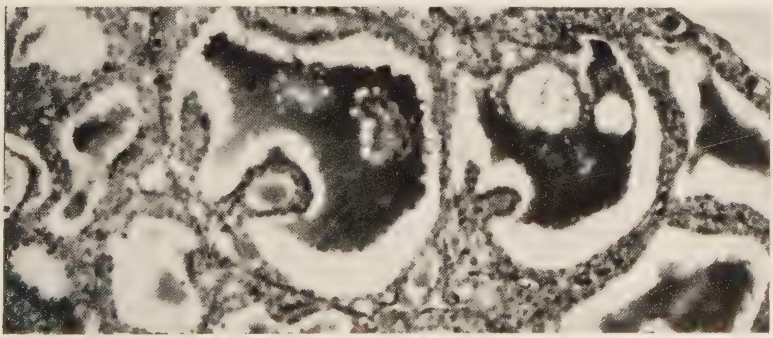


Fig. 17. Hamster trattato con 5 cc. pro die di F. L. D. per la durata di 7 giorni. Caratteristica dell'epitelio follicolare che si presenta ad aspetto di villosità rovesciate nel lume del follicolo. × 88.

rivelano un epitelio fortemente appiattito (fig. 15 a 16), di zone interfollicolari in via ricostruttiva e di zone a funzionamento normale di tipo secretorio.

Tutto ciò denota che tiroidi di questo tipo con parenchima multiforme nel suo aspetto, hanno subito continui ed intensi fenomeni stressanti dovuti all'estratto di frazioni lipoidee che in maniera netta si dimostra tireotropo.

Oltre a questi quadri suddetti altri particolari che dimostrano il grave disturbo provocato da una prolungata azione di frazioni lipoidee di dience-

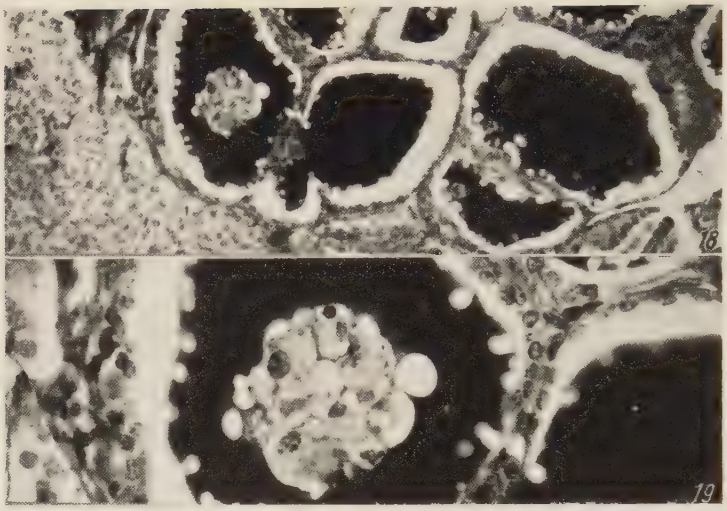
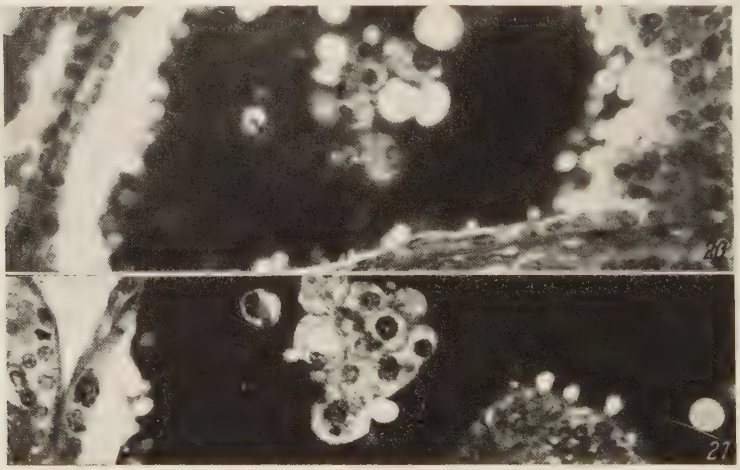


Fig. 18. Hamster trattato con 5 cc. pro die di F. L. D. per la durata di 7 giorni. Grossi follicoli tiroidei con epitelio piatto e con accumuli nella colloide di cellule intrafollicolari, vescicolose. × 88.

Fig. 19. Hamster trattato con 5 cc. pro die di F. L. D. per la durata di 7 giorni. Un particolare della precedente a più forte ingrandimento. × 250.



Figg. 20, 21. Hamster trattato con 5 cc. pro die F. L. D. per la durata di 7 giorni. Esempi di accumuli di cellule intrafollicolari nella colloide follicolare e presenza di vacuoli cromofobi di varia grandezza disposti irregolarmente. × 420.

falo sono rappresentate da accumuli di cellule intrafollicolari, vescicolose desquamate, in stato degenerativo. Si riscontrano inoltre particolari atteggiamenti assunti dalla parete epiteliale del follicolo che si presenta pieghet-

tata e che nelle sezioni dei follicoli assume l'aspetto di villosità rovesciate nel lume follicolare (figg. 17, 18, 19, 20, 21). Tra follicolo e follicolo vi sono pure numerose zone di elementi piccoli senza limiti cellulari netti simili a isole di elementi plasmodiali indifferenti.

Conclusioni

I risultati delle nostre ricerche brevemente esposti dimostrano che estratti lipoidei del diencefalo° agiscono sulla tiroide provocando in essa aspetti istologici che l'allontanano chiaramente dal quadro normale.

Si può ritenere che nel diencefalo si trova una sostanza ad azione tireotropa che dapprima (a piccole dosi) agisce provocando fenomeni di tipo secretorio ed in seguito (a forte dosi) determina un tipico quadro di tiroide da stasi di colloide con vistose alterazioni dell'epitelio, desquamazione delle cellule follicolari, con zone di rigenerazione dei follicoli e comparsa di elementi plasmodiali indifferenti.

Questa azione decisamente tireotropa dell'estratto diencefalico come può essere spiegata?

Noi sappiamo da molteplici ricerche che molte sostanze provocano nel parenchima tiroideo quadri istologici simili a quelli da noi visti (propionato di testosterone ecc.) e siamo perciò dubbiosi nell'essegnare decise funzioni tireostimolanti al prodotto da noi sperimentato. Ma poichè esso agisce sulla tiroide in modo netto e con un'azione che forse va distinta da quella di altre sostanze, formuliamo la conclusione, anche se ipotetica, che già nel diencefalo si prepara ed indubbiamente a mezzo di cellule neurosecretorie, una sostanza, probabilmente un ormone, che agisce direttamente sulla tiroide senza l'intermezzo adenoipofisario.

Riassunto

Gli AA. hanno studiato l'azione di estratti lipoidei di diencefalo sul parenchima tiroideo ed hanno osservato che la tiroide dopo vari trattamenti subisce importanti modificazioni istologiche. In particolare a piccole dosi l'estratto diencefalico provoca quadri istologici di tipo secretorio ed a forti dosi un quadro tipico di tiroide da stasi colloidale con alterazioni dell'epitelio.

Gli AA. formulano la conclusione ipotetica che nel diencefalo, a mezzo di cellule neurosecretorie, si possa preparare una sostanza con azione diretta sulla tiroide senza l'intermezzo adenoipofisario.

Résumé

Les AA. ont étudié l'action des extraits lipoïdes de diencéphale sur le parenchyme thyroïdien; ils ont remarqué que la tyroïde après plusieurs traitements subit d'importantes modifications histologiques. C'est particulièrement par de petites quantités que l'extrait diencéphalique provoque des tableaux histologiques de type sécretoire, tandis que par de fortes quantités on a un tableau typique de stase colloïdale avec des altérations de l'épithélium. Les AA. formulent la conclusion hypothétique que dans le diencéphale, moyennant des cellules neurosécretoires, on peut préparer une substance ayant une action directe sur la tyroïde sans l'intermède adénohypophysaire.

° Gentilmente messo a disposizione dalle Società Aesculapius di Milano, Via Angera 3.

Zusammenfassung

Die Verfasser haben die Wirkung von lipoidalen Diencephalextrakten über das Parenchym der Schilddrüse studiert und haben festgestellt, daß die Schilddrüse, nach verschiedenen Behandlungen, wichtige histologische Veränderungen erfährt.

Im einzelnen, verursacht der diencephalische Extrakt — bei kleinen Mengen — histologische Bilder von sekretorischem Typus und, bei starken Dosierungen, ein typisches Bild von Schilddrüse aus kolloidaler Stockung mit epithelialen Veränderungen.

Die Verfasser kommen zum hypothetischen Schluß, daß man im Diencephalum — durch neurosekretorische Zellen — einen Stoff bereiten kann, der eine direkte Wirkung auf die Schilddrüse ohne adenohypophysäre Vermittlung ausübt.

Bibliografia

Allara, E., Aspetti istologici dei processi secretori nelle ghiandole endocrine. Atti Soc. Anat. Ital., Milano 1—4 ottobre 1953. — *Allegranza, A.*, Tiroide e preipofisi di cavia trattata con metiltiouracile e iodio. Biol. Latina *3*, fasc. 3, 353—376. — *Aron, M.*, L'hormone prehypophysaire excito-sécretrice de la thyroide. Contribution à l'étude du functionnement thyroidien. Rev. franç. Endocrin. *8*, 472—1930. — *Azzali, G.*, Osservazioni istofisiologiche sull'azione di frazioni lipoidee dei nuclei diencefalici sui centri neurovegetativi ipotalamici con particolare riguardo al neurosecreto. Acta Neuroveget. 1955 (in corso di stampa). — *Baschieri, I.*, e *F. Ferri*, Studi sull'ormone tiretropo. Folia endocrin. Anno IV, fasc. 4 (1951), 359—373. — *Builliard, H.*, e *I. Moday*, Action du propionate de Testosterone sur la Thyroide du rat. C. R. Soc. Biol. *135* (1941), 737. — *Corti, I.*, e *G. Romualdi*, Modificazioni istopatologiche da Tiosemicarbazone nella ghiandola tiroide. Folia Endocrin. Anno III, fasc. 2 (1950), 139—146. — *Curri, S. B., e S. Fedeli*, Modificazioni morfofunzionali di alcune ghiondole endocrine in animali trattati con estratti lipoidei dei nuclei diencefalici. Bull. Soc. ital. Biol. Sper. *31* (1955), 255. — *Janssen, S.*, und *A. Loeser*, Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse. Klin. Wschr. *10*, 44 (1931), 31. — *Loeb, L.*, The structural changes which take place in the thyroid gland of guinea pigs during the process of compensating hypertrophy under the influence of iodine administration. Endocrin. *13* (1929), 42. — *Loeser, A.*, Hypophysenvorderlappen und Jodgehalt der Schilddrüse. Arch. exper. Path. (D.) *153* (1931), 530. — *Oehm*, Dtsch. Wschr. *44* (1931), 1845 (cit. da *Pighini*). — *Paal, H.*, Über Hormothyrin, das schilddrüsenanregende Hormon des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wschr. *47* (1931), 2172. — *Pighini, G.*, Modificazioni della tiroide in varie condizioni sperimentali. Rivista sper. di Freniatria 57, fasc. 3, (1933). — *Thomas, F.*, L'histophysiologie de la glande tyroide humaine à la lumiere de test morphologiques nouveaux. Arch. Biol. *45* (1934), 189.

Anschrift der Verfasser: Prof. Dr. *G. Ottaviani* und Dr. *G. Azzali*, Istituto di Anatomia Umana Normale dell'Università di Parma, Parma, Ospedale Maggiore.

Aus dem Laboratorium des Großambulatoriums der Gebietskrankenkasse, Wien III. (Leiter: Prof. Dr. med. Dr. phil. *Th. Leipert*) und der Psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik, Wien (Vorstand: Prof. Dr. med. *H. Hoff*)

Zur Frage der Hypoxie bei progressiver Muskeldystrophie

Von

Th. Leipert und **Th. Wanko**

Die primäre Ursache der progressiven Muskeldystrophie ist bis heute unbekannt geblieben. Wir wissen, daß bei ihrer Pathogenese hereditäre Faktoren [1] eine wesentliche Rolle spielen und daß frühzeitig fundamentale Störungen des Muskelstoffwechsels auftreten, die in einer Kreatinurie ihren Ausdruck finden, lange bevor noch die klinischen Symptome der Muskelschwäche und Atrophie auffällig werden. Als es gelang, im Tierversuch durch Vitamin-E-freie Ernährung Muskeldystrophien zu erzeugen [2], die histologisch völlig dem Krankheitsbild beim Menschen glichen, glaubte man, in der Muskeldystrophie eine Mangelkrankheit zu sehen. Während man jedoch bei muskeldystrophischen Tieren die begleitende Kreatinurie durch Vitamin E prompt unterdrücken konnte, enttäuschte der therapeutische Versuch beim Menschen; denn es gelang nur bei einem Teil der Fälle, durch E-Gaben Remissionen zu erzielen und die Kreatinurie zu senken, ein großer Teil blieb unbeeinflußt. Obwohl für dieses Versagen der Vitamintherapie glaubhafte Gründe erbracht werden konnten [3], und neuerdings über einen niedrigen Vitamin-E-Spiegel des Blutes bei Muskeldystrophie [4] berichtet wurde, neigt man doch heute dazu, im E-Mangel allenfalls nur eine Teilursache dieser Myopathie zu sehen.

Das Tierexperiment brachte allerdings sehr aufschlußreiche Ergebnisse. Es zeigte, daß im kranken Muskel der Sauerstoffverbrauch und die Eliminierung des Kohlendioxyds stark erhöht sind. Die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches bleibt auf den Muskel begrenzt [5-7] und fehlt z. B. im Lebergewebe. Gleichzeitig ist der Phosphatumsatz gesteigert [8], was aus der Koppelung von Oxydation und Phosphorylierung im Muskel durchaus verständlich wäre. Durch diese Intensivierung seines Stoffwechsels gerät der Muskel in einen Zustand leichter Hypoxie, wie sie auch nach erschöpfender Arbeit gefunden wurde. Als äußerer Ausdruck dieser Sauerstoffschuld gilt der Anstieg der Milchsäure im Blute, die unter physiologischen Verhältnissen bald wieder auf ihren Normalwert zurückfällt, bei progressiver Muskeldystrophie dagegen dauernd erhöht bleibt [9]. Die Steigerung des Sauerstoffverbrauches geht im Tierversuch den morphologischen Veränderungen voraus und es scheint daher ein primärer Stoffwechselschaden zu bestehen, der erst sekundär zur Atrophie führt.

Wir haben bei 2 Fällen progressiver Muskeldystrophie die Fraktionen des säurelöslichen Blutphosphors nach Glukosebelastung überprüft, in der Erwartung, daß sich Änderungen im Phosphatumsatz des sauerstoffarmen dystrophischen Muskels auch im peripheren Blute widerspiegeln würden, schon auf Grund der Massenverhältnisse der Muskulatur zum gesamten Organismus und auch auf Grund der überragenden Rolle, die Kohlehydrat- und Phosphatumsatz gerade in der Muskulatur spielen.

Bestimmt wurde: 1. Der gesamte säurelösliche Phosphor.

2. Der anorganische Phosphor, der unter den Versuchsbedingungen auch den aus Phosphagen stammenden Phosphor umfaßt.

3. Der leicht hydrolysierbare Phosphor, der zwei Drittel des Phosphors der Adenosintriphosphorsäure (ATP) enthält und daher ein Maß für den ATP-Gehalt des Blutes ist.

4. Der Esterphosphor, der den restlichen, organisch gebundenen Phosphor zusammenfaßt und im wesentlichen im Harden-Young-Ester und Embden-Ester gebunden ist, neben der Bindung in der schwer hydrolysierbaren Diphosphoglyzerinsäure.

Dabei stützten wir uns auf eigene Untersuchungen, die beim Menschen im Sauerstoffmangel der Unterdruckkammer sehr auffällige Verschiebungen dieser Fraktionen ergeben hatten [10, 11]. Normalerweise beträgt der säurelösliche Phosphor des Blutes 23 bis 27 mg%. Davon entfallen 13 bis 16% auf anorganisches Phosphat, 19 bis 23% sind leicht hydrolysierbarer ATP-Phosphor und der Rest von 60 bis 70% ist schwerer abspaltbares Esterphosphat [12].

Nach *Zuckerbelastung unter Normalbedingungen* sinkt der anorganische Phosphor etwas ab, bei nahezu unverändertem Gesamtphosphor. Der leichthydrolysierbare Phosphor schwankt um seine Ausgangslage, was mit der Rolle der ATP als Phosphatüberträger gut übereinstimmt, da Zerfall und Resynthese der ATP in einem koordinierten Stoffwechsel im Gleichgewicht sein müssen. Aus demselben Grunde zeigt das organisch gebundene Esterphosphat nur eine leichte Tendenz zum Anstieg, weil es sofort weiter umgesetzt wird. Die Tab. 1 aus unserer Arbeit [11] gibt die Verhältnisse auszugsweise wieder.

Tab. 1. *Versuch 2 (Zo). Die Phosphatfraktionen des Blutes nach Belastung mit 50 g Glukose unter normalen Verhältnissen und im Sauerstoffmangel entsprechend einer Höhe von 5500 m*

	Minuten	0	15	30	45	60	90	120	180
Normal	Gesamtsäurel. P mg%	24,4	22,6	21,8	20,4	23,1	21,4	22,9	21,6
	Anorg. P% Ges. P	15,6	16,4	16,1	14,2	13,4	14,0	13,1	13,9
	Leichthydr. P% Ges. P	19,7	19,0	20,2	18,6	19,5	21,0	19,6	20,8
	Ester-P% Ges. P	64,7	64,6	63,7	67,2	67,1	65,0	67,3	65,3
O_2-Mangel	Gesamtsäurel. P mg%	24,0	22,4	22,2	21,6	22,3	21,3	24,4	23,5
	Anorg. P% Ges. P	13,8	12,5	10,8	10,6	8,9	8,9	7,4	6,8
	Leichthydr. P% Ges. P	20,0	21,8	21,2	22,7	20,2	20,5	20,5	20,0
	Ester-P% Ges. P	66,2	65,7	68,0	66,7	70,9	70,6	72,1	73,2

Im *Sauerstoffmangel der Unterdruckkammer fällt der* anorganische Phosphor auf die Hälfte bis ein Drittel seines Ausgangswertes, die ATP-Konzentration bleibt unbeeinflußt und das Esterphosphat häuft sich an, da offenbar im Sauerstoffmangel das glykolytische System, d. h. der Spaltungsstoffwechsel stärker beansprucht wird, als der oxydative Stoffwechsel [10], so daß sich die Zwischenprodukte der Glykolyse aufstauen.

Die Kohlehydratbelastung bei progressiver Muskeldystrophie führt nach Tab. 2 *zu folgenden Phosphatverschiebungen:*

Tab. 2. *Versuch 1. (Wi. E.). Blutzucker und Phosphatfraktionen des Blutes nach Belastung mit 50 g Glukose bei progressiver Muskeldystrophie*

Minuten		0	15	30	45	60	90	120	180
Gesamtsäurel. P	mg%	23,6	23,6	26,2	28,9	27,6	27,8	30,0	30,4
Anorg. P	mg%	3,5	4,2	4,3	4,1	3,9	3,7	3,5	3,7
	% Ges. P	14,8	17,8	16,4	14,2	14,1	13,3	11,7	12,2
Leichthydrol. P	mg%	2,8	2,2	2,3	2,4	2,3	2,6	2,4	2,5
	% Ges. P	11,9	9,3	8,8	8,3	8,3	9,5	8,0	8,2
Ester-P	mg%	17,3	17,2	19,6	22,4	21,4	21,5	24,1	24,2
	% Ges. P	73,3	72,9	74,8	77,5	77,5	77,2	80,3	79,6
Blutzucker	mg%	108	128	150	145	130	121	116	110

Der gesamtsäurelösliche Phosphor steigt deutlich an, wobei die Werte noch innerhalb der Norm bleiben. Dieser Anstieg geht der *Vermehrung des Esterphosphats* parallel und entspricht dem Anstieg der gleichen Fraktion bei unseren Sauerstoffmangel-Versuchen. Während jedoch in der Hypoxie normaler Versuchspersonen die Anhäufung von Esterphosphat durch den starken Abfall des anorganischen Phosphats gedeckt wird, sinkt die Konzentration des anorganischen Phosphats im Blute bei progressiver Muskeldystrophie nur geringfügig ab, da offenbar der Transphosphorylierungsmechanismus des dystrophischen Muskels nicht mehr funktionstüchtig ist. Dieses Unvermögen, Phosphat zu übertragen, findet zunächst in den *niederen Werten der ATP, des Phosphatdonators* selbst, seinen sinnfälligen Ausdruck. Bereits der Ausgangswert der ATP-Fraktion des Blutes liegt auffallend tief. Nur 11,8% des gesamten säurelöslichen Phosphors sind leicht hydrolysierbar gegen 19 bis 23% bei unseren Normalfällen. Er sinkt bei Zuckerbelastung noch weiter ab und erreicht den Anfangswert nicht mehr. Dazu kommt, daß der Muskel nicht nur Erfolgsorgan einer chemischen Reaktion ist, welche die Kontraktion auslöst, sondern mit seinem Eiweißkörper Myosin unmittelbar an der Reaktion teilnimmt; denn Myosin hat die Wirkung einer Adenosintriphosphatase und vermag aus ATP Phosphat abzuspalten. Gerade dieses Muskeleiweiß aber ist im dystrophischen Muskel geschädigt, da es nach neuesten Untersuchungen [13, 14] einer gesteigerten Proteolyse unterliegt, die in anderen Organen, wie Leber, Milz und Nieren, nicht beobachtet wurde. *Damit ist die energieliefernde Reaktion:*

$$\text{ATP} + \text{Kreatin} \rightleftharpoons \text{ADP} + \text{Kreatinphosphat}$$

empfindlich gestört. Das bei der Muskelkontraktion zerfallende Kreatinphosphat wird infolge ATP-Mangel und Schädigung der ATP-ase nicht mehr ausreichend resynthetisiert. So schwindet energiereiches, leicht übertragbares Phosphat und energiearmes Substratphosphat mit fester Phosphatbindung häuft sich an.

Bereits *Collazo* und Mitarbeiter [15] hatten in exstirpierten Deltoideusstückchen bei progressiver Muskeldystrophie nur halb so viel Kreatinphosphat gefunden, wie im normalen Muskelgewebe und *in der mangelhaften Resynthese des Phosphagens die Ursache der Kreatinurie* gesehen. Da aber die Bereitstellung von ATP vom ungestörten Ablauf der Glykolyse abhängt. ist der ungestörte anaerobe Zerfall des Zuckers auch die Voraussetzung für die Phosphorylierung des Kreatins. Die primäre Ursache eines gestörten Kreatinumsatzes ist offenbar immer in einer tiefgreifenden Störung des Kohlehydratstoffwechsels zu suchen. Daraus erklären sich unter anderem die Kreatinurie bei schweren Leberschäden und die Beseitigung mancher Kreatinurien durch Traubenzuckergaben.

Es ist allerdings bis heute nicht möglich gewesen, den *Sitz dieser Störung im intermediären Stoffwechsel* genau zu lokalisieren. Brutale *Eingriffe in das Sulfhydrylsystem,* wie die Vergiftung mit Jodessigsäure lösen z. B. eine Kreatinurie aus [16]. Da Sulfhydrylkörper wie das Glutathion als Aktivatoren wesentlicher Fermente des Kohlehydratumsatzes, wie der Phosphorylase und der Phosphoglyzerinaldehydoxydase, eine große Rolle spielen, ist das Auftreten einer Kreatinurie nach Ausschaltung der SH-Körper ebenso verständlich, wie die Verminderung der Kreatinausscheidung durch Cysteingaben [17]. Eine Verminderung der Phosphorylaseaktivität des dystrophischen Muskels ist ebenfalls bekannt [18]. Möglicherweise geht die Bedeutung der SH-Körper über ihre Co-Fermentrolle hinaus und sie wirken auch im tierischen Gewebe als Oxydationsschutz, wie es für den Schutz der Ascorbinsäure im pflanzlichen Gewebe bereits erwiesen ist. Damit rückt das körpereigene Glutathion in eine bemerkenswerte Parallele zum Vitamin E, dem „akzessorischen" Schutzstoff gegen übermäßige Sauerstoffwirkung, der viele Kreatinurien prompt beseitigt. Damit tritt aber auch der Sauerstoffmangel als entscheidender Faktor immer mehr in den Vordergrund, der alle kompensatorischen Reaktionen des zusammenbrechenden Muskelstoffwechsels lenkt.

Vom Standpunkt der Hypoxie *mußte jede Intensivierung des oxydativen Stoffwechsels die Hypoxie des kranken Muskels steigern und die Kreatinurie bei progressiver Muskeldystrophie verstärken.* Es war aus den Tierversuchen bei progressiver Muskeldystrophie bekannt, daß die atrophische Muskulatur von E-Mangel-Tieren eine auffallend hohe Bernsteinsäuredehydrase-Aktivität aufweist [19]. Die Aktivität war malonatempfindlich, also für den Bernsteinsäureabbau spezifisch. Bekanntlich ist die Bernsteinsäuredehydrase mit dem Cytochromsystem gekoppelt, so daß der Elektronentransport von der Bernsteinsäure über diese Fermentkette direkt zum terminalen, autoxydablen Atmungsferment erfolgen kann. Bernsteinsäure vermag daher die Gewebsatmung erheblich zu steigern. Wir gaben unseren Patienten nach einer Vorperiode von 2 Tagen 7 Tage hindurch täglich 1 g Bernstein-

säure intravenös auf 2 Dosen verteilt und bestimmten während dieser Zeit und einer Nachperiode von 4 Tagen den Kreatinin/Kreatin-Quotienten.

Als Methode diente uns das kürzlich von *Taussky*[20] mitgeteilte Verfahren, das auf der bekannten Pikrinsäurereaktion beruht. Störende Harnsubstanzen werden durch eine Vorbehandlung des Harns mit Jod entfernt. Die Umwandlung des Kreatins in Kreatinin erfolgt durch Erhitzen des Harns mit dem Pikrinsäurereagenz ohne Zusatz von Mineralsäure.

Tab. 3 zeigt das Ergebnis dieses Versuches.

Tab. 3. *Der Kreatinin/Kreatin-Quotient (Q) nach Bernsteinsäurebelastung bei progressiver Muskeldystrophie (Ro. G.)*

Vorperiode		2mal 0,5 g Bernsteinsäure täglich							Nachperiode			
Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Q	3,4	3,5	4,6	3,6	2,6	3,4	2,6	3,4	1,9	1,6	1,6	1,8	1,8

Es gelingt durch Bernsteinsäurebelastung bei progressiver Muskeldystrophie eine erhebliche Mehrausscheidung von Kreatin zu erzielen. Mit Beginn der Bernsteinsäurezufuhr sinkt der Kreatinin/Kreatin-Quotient nach einem flüchtigen initialen Anstieg allmählich ab und erreicht in der Nachperiode einen Tiefstand von 1,6. Während demnach zu Beginn des Versuches nur 22,7% des Gesamtkreatinins als Kreatin ausgeschieden werden, steigt die Kreatinausscheidung nach Bernsteinsäurebelastung auf 38,5%. So fügen sich unsere Ergebnisse gut zu der alten Anschauung, die Kreatinurie sei ein Zeichen gestörter Oxydationsvorgänge.

Zusammenfassung

Zuckerbelastungen führen bei progressiver Muskeldystrophie zu einem Anstieg des Esterphosphats im Blute, wie er sonst bei Zuckerbelastungen im Sauerstoffmangel des Unterdruckkammerversuchs auftritt. Dieser Anstieg erfolgt jedoch nicht auf Kosten des anorganischen Phosphats, sondern durch Senkung des ATP-Phosphors, dessen Blutspiegel von vornherein auf die Hälfte der Norm vermindert ist und während der Zuckerbelastung noch weiter absinkt, ohne rückgebildet zu werden. Dadurch wird die mit dem ATP-Umsatz gekoppelte Resynthese des Kreatinphosphats unmöglich und es kommt zur Kreatinurie. Die Verstärkung der Gewebsoxydation, wie z. B. die Intensivierung der Gewebsatmung durch Bernsteinsäure, steigert auch die Kreatinurie bei progressiver Muskeldystrophie.

Literatur

1. *Becker, P. E.*, Dystrophia musculorum progressiva. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1953. — 2. *Goetsch, M.*, und *A. M. Pappenheimer*, J. exper. Med. (Am.) *54* (1931), 145. — 3. *Bicknell, F.*, und *F. Prescott*, The Vitamins in Medicine. W. Heinemann, London, 1946. S. 756. — 4. *Beckmann, R.*, Klin. Wschr. Jg. *30* (1952), 465. — 5. *Friedman, I.*, und *H. A. Mattill*, Amer. J. Physiol. *131* (1941), 595. — 6. *Houchin, O. B.*, und *H. A. Mattill*, J. biol. Chem. (Am.) *146* (1942), 301, 309. — 7. *Kaunitz, H.*, und *A. M. Pappenheimer*, Amer. J. Physiol. *138* (1943), 328. — 8. *Weissberger, L. H.*, und *Ph. L. Harris*, J. biol. Chem. (Am.) *151* (1943), 543. —

9. *Mosberg, G.*, Klin. Wschr. Jg. 9 (1930), 2051. — 10. *Leipert, Th.* und *E. Kellersmann*, Z. physiol. Chem. *276* (1942), 214, 233. — 11. *Leipert, Th.*, und *J. Meller*, Z. physiol. Chem. *280* (1944), 101. — 12. *Leipert, Th.*, *W. Piringer* und *W. Pilgerstorfer*, Laboratoriumsdiagnostik. Verlag Urban u. Schwarzenberg, Wien-Innsbruck, 1953. — 13. *Milman, A. E.*, *D. N. Silides* und *A. T. Milhorat*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) *83* (1953), 637. — 14. *Weinstock, I. M.*, *A. D. Goldrich* und *A. T. Milhorat*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) *88* (1955), 257. — 15. *Collazo, J. A.*, *J. Barbudo* und *I. Torres*, Dtsch. med. Wschr. *1936*, I, 51. — 16. *Netolitzky, P.*, und *E. Pichler*, Wien. Arch. inn. Med. *32* (1938), 121. — 17. *Berendt, H. W.*, *F. Bruns*, *F. Erbslöh* und *W. Rummel*, Klin. Wschr. Jg. 29 (1951), 253. — 18. *Schapira, G.*, *J. C. Dreyfus* und *F. Schapira*, Sem. Hôp., Par. *29* (1953), 1917. — 19. *Houchin, O. B.*, J. biol. Chem. (Am.) *146* (1942), 313. — 20. *Taussky, H. H.*, J. biol. Chem. (Am.) *208* (1954), 853.

Anschrift der Verfasser: Prof. DDr. *Th. Leipert*, Großambulatorium der Gebietskrankenkasse, Wien III, Strohgasse 28, und Dr. *Th. Wanko*, derzeit National Institute of Neurological Diseases and Blindness, National Institutes of Health, Bethesda 14, Md., USA.

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. *H. Chiari*)

Zum Syndrom des malignen Dünndarmkarzinoids*

Von

H. Kahr

Mit 4 Textabbildungen

Eine besondere Stellung in der Pathologie und Klinik bösartiger Geschwülste nehmen die Karzinoide ein, einerseits hinsichtlich ihrer Symptomatologie und Prognose, andererseits wegen ihres morphologischen Verhaltens.

Seit der Erstbeschreibung durch *Lubarsch* 1888 und die Benennung derselben durch *Oberndorfer* ist besonders durch die Arbeiten von *Masson* und *Feyrter* ihre Genese geklärt worden. Nach dem letzteren Autor sind diese Geschwülste das Ergebnis endophytischer Aussprossung der gelben Zellen des Darmepithels mit deutlicher Neurotropie — einer Wucherung der endophytisch wachsenden Zellen in das gewucherte, vegetativ nervöse Endnetz des Plexus submucosus. Demzufolge liegen diese Geschwülste mit einem kleinen Anteil in der Mukosa, vor allem jedoch in der Submukosa und bestehen aus kleinen, dunklen, polygonalen Zellen, die in Haufen und Strängen angeordnet sind und manchmal Ansätze zur drüsigen Differenzierung sowie Verwilderung *(Selberg)* zeigen, wobei es zu einer ausgedehnten Bindegewebsvermehrung in der Nachbarschaft derselben kommt. Mitosen werden selten, Einbrüche in Blut und Lymphgefäße häufig angetroffen, welch letztere jedoch für das Vorliegen eines malignen Karzinoids nicht beweisend sind. Die Geschwulstzellen sind histochemisch durch ihre Chromierbarkeit *(Oberndorfer)*, Argentaffinität *(Masson)* und positive Fettfärbung *(Maresch)* sowie durch den positiven Ausfall des Phenolnachweises *(Clara)* gekennzeichnet. In neuester Zeit ist dazu noch der pharmakologische Nachweis eines wirksamen Stoffes, des 5-Oxytryptamins, in diesen Karzinoiden durch *Ratzenhofer* und *Lembeck* gekommen.

Was die Häufigkeit der malignen Karzinoide außerhalb der Appendix betrifft, finden sich im Schrifttum sehr wechselnde Angaben. *Feyrter* nennt 1,4%, *Selberg* 0,49%, *Altmann* 0,3%, *Hopping* 0,5%.

Die bevorzugte Lokalisation dieser kleinen, harten, überall in der Darmzirkumferenz anzutreffenden Geschwülste, deren Schnittfläche einen eigentümlichen gelblichen Farbton besitzt, ist das *untere Ileum*, wobei ein multipler Befall des letzteren nicht selten ist. In weitem Abstand folgen dann die Lokalisation im Sigma, Coecum, Rectum, Magen und Gallenblase *(Feyrter, Selberg, Altmann, Ashworth, Hoping, Jones, Raiford* und *Cooke)*.

---

* Auszugsweise vorgetragen in der Sitzung der Vereinig. Path. Anat. Wiens, am 26. April 1955.

Maligne Karzinoide bevorzugen eine Metastasierung in die regionären *Lymphknoten*, nach *Dockerty* und *Ashburn* in der Hälfte der Fälle auch in die Leber. *Ariel* gibt das Verhältnis von Lymphknoten zu Lebermetastase mit 3 : 1 und *Cooke* mit 4 : 5 an. Seltener hingegen ist die Tochtergeschwulstbildung in Pleura und Lunge *(Mörl)*, in der Milz *(Selberg)* sowie in den Ovarien *(Isler* und *Hedinger)*. Auffallend erscheint fernerhin das Zusammentreffen von Karzinoiden mit anderen bösartigen Tumoren. *Selberg* hat bei 53 Karzinoidträgern elfmal ein gleichzeitiges Auftreten bösartiger Tumoren nachweisen können. Ein gleichartiges Zusammentreffen wird von *Ariel* und *Bailey* geschildert, während *Lunzenauer* auf eine familiäre Disposition hinweist.

Auf eine *Alters-* und *Geschlechtsdisposition* haben zahlreiche Autoren hingewiesen. So treten Dünndarmkarzinoide eher in höherem Alter auf, wobei nach *Feyrter, Mörl, Forbus* und *Ackermann* eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes, nach dem letzten Autor bis zu 80%, nachweisbar ist. *Selberg* gibt das Durchschnittsalter der Karzinoidträger mit 55 Jahren, *Dockerty* und *Ashburn* 58 Jahren und *Cooke* mit 57,7 Jahren an. Demgegenüber beträgt das Durchschnittsalter der Appendixkarzinoidträger etwa 30 Jahre.

Die in Rede stehenden Geschwülste besitzen eine relativ gute Prognose, sind doch Fälle bekannt, wo eine Überlebensdauer von vielen Jahren nach Entfernung des Primärtumors beobachtet werden konnte *(Masson, Tailor)*. *Cammaron* beziffert die Überlebensdauer nach 8 Jahren mit 33%. *Terplan* berichtet über das Stationärbleiben der Metastasen eines malignen Karzinoids nach Entfernung des Primärtumors und *Thorson* teilt nach der Entfernung des gleichen Tumors aus dem Dünndarm das völlige Sistieren noch zu besprechender Symptome mit.

Die *klinische Symptomatologie* des malignen Dünndarmkarzinoids ist eine, angesichts der Seltenheit dieser Gewächse, erst in neuerer Zeit genauer bekannt gewordene. So haben 1953 *Isler* und *Hedinger* auf einen eigenartigen klinischen Symptomenkomplex vergesellschaftet mit einem malignen Karzinoid des Dünndarmes aufmerksam gemacht, dem ein bestimmtes pathologisch-anatomisches Substrat an *Darm* und *Herz* zugrunde liegt. *Thorson* und *Waldenström* erweiterten dies durch den Hinweis auf eigenartige, klinisch beobachtete Veränderungen in der *Haut*.

Ein gleichartiger Fall konnte von uns beobachtet werden, bei dem sich in der allgemeinen Decke auch anatomisch bemerkenswerte, unseres Wissens noch nicht mitgeteilte Bilder fanden, weshalb der Fall im folgenden geschildert werden soll.

Es handelt sich um einen 70jährigen Mann *, dessen Vater an Tuberkulose, seine Mutter an Gehirnschlag und ein Bruder an Leberkrebs verstorben ist. Kinderkrankheiten, rheumatische Erkrankungen ebenso wie venerische Infektionen sind dem Patienten nicht erinnerlich. 1903 (18jährig) aquirierte der Patient eine Lungentuberkulose, die 1919 bereits ausgeheilt war. Seither ist der Patient immer gesund gewesen. Erst seit einem Jahr deutlicher Gewichtsverlust, starke Müdigkeit, ferner vor einigen Monaten Auftreten starker Durchfälle und Schmerzen im ganzen Abdomen, wobei eine zunehmend *bräunliche Verfärbung der Haut* auftritt. Zunahme der abdominellen Beschwerden, wobei in letzter Zeit die Stühle mit Schleim vermengt sind und gelegentlich auch Blutbeimengungen im Stuhl

* Für die Überlassung der klinischen Daten sind wir Herrn Prof. *Boller*, Vorstand der Inneren Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses in Wien zu besonderem Dank verpflichtet.

bemerkt werden. Appetit herabgesetzt. Am 13. Dezember 1954 Krankenhausaufnahme des in sehr schlechtem Allgemeinzustand befindlichen, stark dyspnoischen Patienten. Hautveränderungen im Sinne eines *pellagroiden Zustandsbildes*. Herz normal groß, etwas rechtsverbreitert, Töne dumpf regelmäßig, fragliches systolisches Geräusch über der Herzspitze. Puls 70, RR 110/90. Das EKG gibt Verdacht auf Drucksteigerung im rechten Vorhof und Myocardschädigung. Blutbild o. B. Blutzucker 84 mg%, also eine leichte Hypoglykämie. Der Patient hat drei- bis viermal täglich starke Durchfälle, die hellbraun breiig und neutral sind und angedaute Muskelfasern enthalten. Sudan negativ, Benzidin positiv. Wegen Annahme eines pellagraähnlichen Zustandsbildes reichliche Vitamingaben, ferner

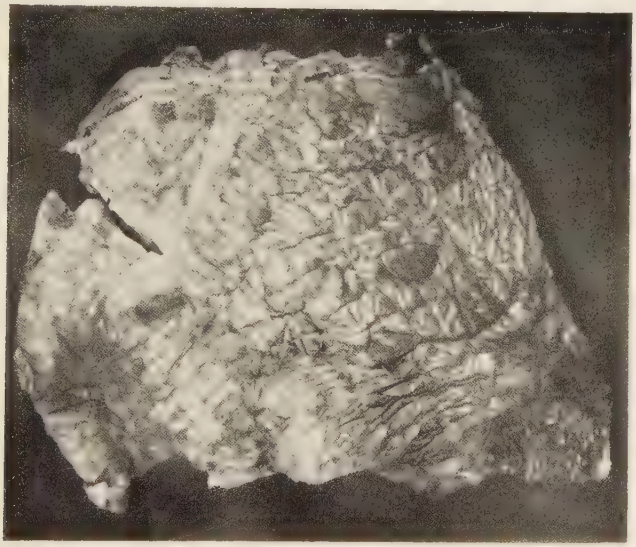


Abb. 1.

Doca, ACTH, Streptomycin. Hautveränderungen und die Symptome seitens des Darmes bleiben unverändert. Wegen Auftreten eines Decubitus wird der Patient auf die Wasserbettstation verlegt und verstirbt dort sechs Wochen nach der Krankenhausaufnahme.

Die *Sektion* (Prot.-Nr. 257/1955) ergab als unmittelbare Todesursache eine, von dem Decubitus ausgehende, *eitrige Meningitis*. Die äußere Decke des sehr kachektischen Patienten fahlgraubräunlich, insbesondere im Bereiche des Thorax und Abdomens. Auffallend erscheint insbesondere über letzterem eine grobfeldrige Runzelung und starke Schuppung sowie zahlreiche Naevi plani (Abb. 1).

Im Herzbeutel kein fremder Inhalt. Das *Herz* von der Basis bis zu der von beiden Ventrikeln gebildeten Spitze 10 cm, im größten queren Durchmesser 9 cm messend. Der rechte Vorhof und Ventrikel ausgeweitet, Trabekel und Papillarmuskel kräftiger als gewöhnlich, etwas abgeplattet. Das Endocard im Ausströmungsteil der rechten Kammer weißlich verdickt, sonst zart. Auffälligerweise die *Tricuspidalklappe* mit schwielig verdicktem freien Rande und verkürzten Sehnenfäden, die stellenweise verbacken erscheinen, also eine Tricuspidalinsuffizienz. Auch die *Pulmonalklappen* schwielig verdickt, teilweise an den Kommissuren mit-

einander verwachsen, das Ostium nur für einen Finger durchgängig, also eine Pulmonalstenose. Der linke Vorhof und Ventrikel unauffällig, ebenso die Mitralis und Aortenklappen mit zartem freiem Rande und verdickter Basis.

In der *Leber* zahlreiche über erbsengroße, zum Teil weitgehend durch Blutung zerstörte, grauweißliche *Metastasen,* ebensolche im Gekröse.

Im unteren *Ileum,* im Bereiche der Valvula Bauhini ist der Darm etwa auf eine Strecke von 5 cm auf das Eineinhalbfache verdickt, um knapp vor der Valvula eingeschnürt und im Kaliber verengt zu erscheinen. Der stenosierte Darmteil knapp für einen Finger durchgängig. An der von außen eingezogen erscheinenden Stelle findet sich nun ein 3 cm langer, 1,5 cm im Durchmesser haltender, harter Knoten, dessen Oberfläche nur geringgradig exulziert erscheint, seine Schnittfläche von gelblichgrauer Farbe. Dieser Knoten durchsetzt alle Darmwandschichten. Die harten *Lymphknoten* des Mesenteriums bis nußgroß und am Schnitt von gleichem Farbton wie der Tumor des Darmes. Der übrige innere Organbefund bis auf eine eitrige Pyelitis rechts und eine Cystitis unauffällig.

Bei der *histologischen* Untersuchung erweist sich der Tumor des Ileums als typisches Karzinoid mit positiver Silberreaktion und doppelbrechendem Fett im Plasma der Geschwulstzellen. Das gleiche histologische Bild zeigen die Metastasen in den regionären Lymphknoten und in der Leber. In Schnitten von der *Hypophyse* die Kapselblätter derselben infolge der bestehenden eitrigen Meningitis leukozytär durchsetzt. Die Kapillaren des Organes weit, strotzend blutgefüllt. Auffallend erscheint die relativ große Menge an eosinophilen Zellen. Neurohypophyse unauffällig. Die *Nebennieren* boten normales Aussehen, ebenso das *Pankreas.*

In Schnitten vom *Herzmuskel* erscheinen die Herzmuskelfasern leicht hypertrophisch, nirgends aber Anhaltspunkte für rheumatische Veränderungen. Wohl aber war eine kleine Vene mit *Tumorzellen* vollgestopft.

In Schnitten aus der *Bauchhaut* erweisen sich die geschilderten Naevi als kleine papilläre Epitheliome, Naevuszellhaufen liegen nirgends vor. Die Epidermis teils breit, mit stark abschilferndem Stratum corneum, an anderen Stellen die Epidermis verdünnt, hier dann der Papillarkörper abgeplattet und das subpapilläre Bindegewebe eigentümlich homogenisiert, wie verquollen. Das Coriumbindegewebe grobfasrig. Im Papillarkörper, aber auch bis an das angrenzende Coriumbindegewebe reichend, eine beträchtliche, vorwiegend lymphozytäre Durchsetzung erkennbar, die kapillaren Gefäße ausgesprochen weit, blutgefüllt (Abb. 2).

Bei Silberimprägnierung nach *Masson* finden sich sehr zahlreiche melanotische Pigmentkörnchen, vor allem im Stratum basale der Epidermis, jedoch auch vielfach in weiter gegen die Oberfläche gelegenen Zellen. Im Papillarkörper jedoch nur spärliche Melanophoren. Bei Giesonfärbung färbt sich das Bindegewebe der Papillen rot und scheint aus dicht gelagerten feinen kollagenen Fibrillen aufgebaut. Zwischen diesen finden sich reichlich elastische Fäserchen. Im Corium sind diese plump. Die Anhangsgebilde der Haut unauffällig.

Ein überraschendes Bild demgegenüber bietet die Haut bei Silberfärbung nach *Jabonero.* Hier sieht man innerhalb des Papillarkörpers zahlreiche mit Silber imprägnierbare Zellen (Abb. 3), die viele sich ungemein verzweigende, spinnenartige, dendritische Fortsätze zeigen. Diese Zellen übersteigen die Zahl der hier befindlichen Chromatophoren um ein vielfaches. Häufig lassen sich diese Fortsätze in Form zarter, feinster, geknickt verlaufender Fäserchen auf weite Strecken verfolgen, wobei sie hier unmittelbar an die Epidermis heranreichen. Diese Fortsätze treten mit gleichen, solchen benachbarter Zellen in Verbindung, bilden also ein Netzwerk. Außerdem zeigen sie Auftreibungen und stellenweise Körnchenbildung. Die Kerne dieser Zellen zum Teil spindelig, zum Teil rund und dann

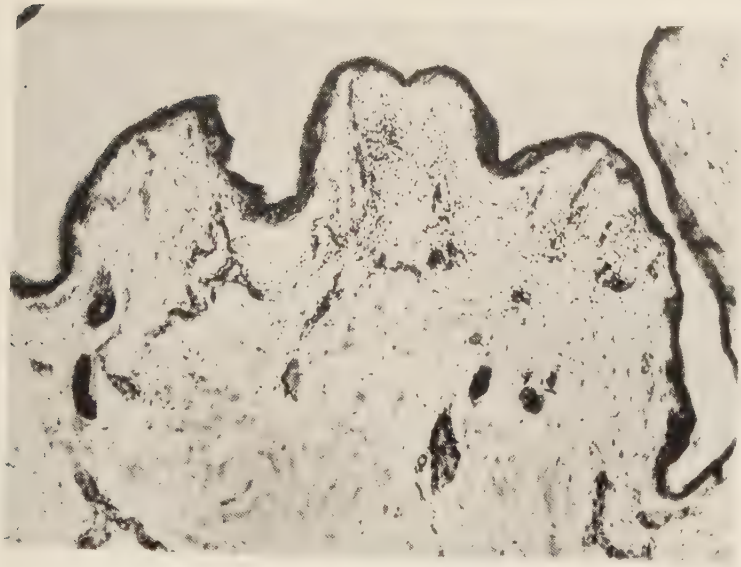


Abb. 2

Abb. 3. Z: neurohormonale Zelle einer Kapillare dicht angelagert.

kleiner. Derartige Zellen vielfach der Wand der Kapillaren (Abb. 3, Z) angelagert. Bei noch stärkerer Vergrößerung ist diese Körnchenbildung und Schlingen an den Ausläufern noch wesentlich deutlicher zu sehen (Abb. 4). Bei Färbung nach *Gomori* erscheinen diese Körnchen blau, während sie bei nach *Nissel* in der

*Dahlén*schen Modifikation gefärbten Schnitten rot erscheinen, jedoch in viel geringerer Menge als sie durch die *Jabonero*sche Methode zur Ansicht gebracht werden.

Es entsprechen diese Zellen jenen, wie sie von *Wiedmann* als *„neurohormonale Zellen"* der Haut gekennzeichnet worden sind. Die ganz außergewöhnlich große Anzahl derselben, bei dem in Rede stehenden Fall, stellt unseres Erachtens nach einen bemerkenswerten, soweit wir das Schrifttum übersehen, noch nicht erhobenen Befund dar.

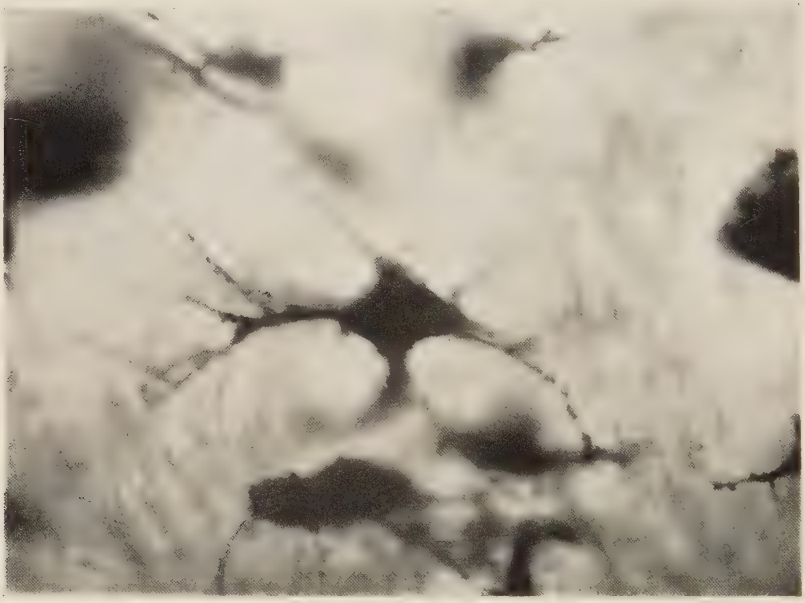


Abb. 4.

Wie bekannt, gelang es *Ratzenhofer* und *Lembeck* in Karzinoiden einen chemisch wirksamen Stoff, *5-Oxytryptamin*, nachzuweisen. Wir haben diesen Nachweis gleichfalls versucht.

Zu diesem Zweck wurden Tumoranteile gleich nach der Entnahme im Eisschrank bei — 40° C aufbewahrt und dann zum Nachweis von Phenolen mit der von *Roulet* angegebenen Methode mit „Rotsalz Ciba V"* gefärbt. Die Tumorzellen erschienen leuchtend braunrot, gaben also eine positive Reaktion, dagegen färbte sich das Bindegewebe zart diffusgelblich.

Anteile des Tumors und die Metastase des Mesenteriums wurden an das pharmakologische Universitätsinstitut (Vorstand: Prof. Dr. *F. Brücke*) zum Nachweis organwirksamer Substanzen übersandt. Dr. *Hornykiewicz* konnte das Vorhandensein von *5-Oxytryptamin* im Tumor des Darmes und der Metastase, sowohl durch die biologische Testung am isolierten Ratten-

* Für die Überlassung des Farbstoffes sind wir der Ciba AG, Basel, zu Dank verpflichtet.

uterus und Meerschweinchenileum, als auch durch die sehr verläßliche analytisch-chemische Methode der Papierchromatographie nachweisen. Die Menge der aus dem Tumor extrahierten wirksamen Substanz entsprach etwa 1,55 mg Oxytryptamin pro Gramm feuchten Gewebes, war also *sehr beträchtlich.*

Dies das klinisch-anatomische Bild unseres Falles zusammen mit dem sowohl histochemisch, als auch pharmakologisch gelungenen Nachweis des Oxytryptamins.

Bei Durchsicht der sich auf maligne Karzinoide des Dünndarms beziehenden Arbeiten im Schrifttum ergibt sich im Zusammenhalt mit unserem Fall ein recht wohl umrissenes *klinisches Krankheitsbild.*

Es zeigt sich ein mehr oder weniger schwerer, *über Jahre sich erstreckender Krankheitsverlauf.* Im Vordergrund stehen dabei die *abdominellen Symptome,* die von wechselnd starken vegetativen Erscheinungen begleitet sein können. *Porges* hat schon vor Jahrzehnten ohne Kenntnis der Bedeutung eines malignen Karzinoids dieses Syndrom als eigenartige chronische Enteritis bezeichnet. *Bohn* beschreibt diese Zustandsbilder seitens des Darmes als nervös bedingte Enteropathie, die in leichten Graden in einer motorischen Störung der Darmfunktion zum Ausdruck kommt, in schweren einer Enteritis und in schwerstem Ausmaß der einheimischen Sprue gleicht. Dabei besteht eine vermehrte Ansprechbarkeit des Darmes auf Acetylcholin, Pilokarpin und Nikotin, sowie eine Beschleunigung der Darmpassage in der Röntgenkontrolle (*Feyrter* und *Unna*). *Reitter, Leipold* und *Coronini* konnten gleiche Beobachtungen machen und sprechen von vegetativ-neurotischen Störungen.

Als *Symptome seitens des vegetativen Nervensystems* werden Hitzegefühl, Blutandrang, Ohnmachten, Schwindel und Heißhunger geschildert. ebenso können auch hypoglykämische Zustandsbilder auftreten, wie auch in unserem Fall der Blutzuckerwert nur 84 mg% betrug. *Feyrter* konnte in mehr als der Hälfte seines Materials von Karzinoidträgern auch allergische Symptome, Ekzeme, Heuschnupfen und Asthma nachweisen.

Von besonderem Interesse scheinen uns die *Hautveränderungen* zu sein, da sie oft, ebenso wie die Symptome seitens des Darmes, isoliert vorkommen können und dann der einzige Hinweis auf das Vorliegen der seltenen, in Rede stehenden Erkrankung sind.

Waldenström beschreibt die Hautveränderungen als flüchtige, anfallsweise auftretende plötzliche purpurrote Verfärbung der Haut, welche nach körperlicher Anstrengung und auch spontan auftreten kann und von starkem Hitzegefühl, Tachykardie und anschließender Schwäche gelegentlich begleitet wird. Er gebraucht den Ausdruck *„phenomenal flushing".* Diese Veränderungen sind vornehmlich im Gesicht sowie über der Brust und den Oberarmen sichtbar. Neben der geschilderten purpurroten Verfärbung treten auch kleine ziegelrote Flecke und Pünktchen auf. Meist beginnen diese anfallsartigen Veränderungen im Gesicht (Stadium I), um dann dort abzublassen oder auf Brust und obere Extremitäten überzugreifen (Stadium II), können aber auch am Ort ihrer Entstehung verweilen, wobei die anfangs hellen Flecke sich nunmehr auffallend deutlich gegen die un-

liegende, weiße, unveränderte Haut abgrenzen (Stadium III), während in darauffolgenden Phasen ein Cyanotisch-werden der anfangs purpurroten Areale erfolgt (Stadium IV). Diese Veränderungen nehmen mit Dauer der Krankheit an Intensität zu, wobei bis 24 solcher Anfälle pro Tag beobachtet werden konnten. Von der Herzspitze während der anfallsweisen Hautrötung abgeleitete Phonogramme zeigten das Deutlichwerden eines präsystolischen und systolischen Geräusches.

Außer derartigen, nur anfallsweise und vorübergehenden Hautveränderungen, die offensichtlich vaskulär bedingt sind, beschrieb jedoch *Thorson* in einem seiner Fälle besonders an den Unterarmen die Haut als dauernd eher trocken und allmählich atrophisch werdend, so daß sie schließlich ein *pellagraähnliches Aussehen*, wie in unserem Falle in so ausgesprochenem Maße, zeigte. Von ihm wurden diese Veränderungen als Folgezustände der Dysfunktion des Verdauungstraktes im Anschluß an die langdauernden Diarrhoen gedeutet, vor allem als Zeichen einer B_2-Avitaminose.

Sehr häufig sind weiters die Veränderungen des *Herzens*. Sie sind besonders dadurch auffallend, daß eine schwielige Verdickung der Tricuspidalis und der Pulmonalisklappen angetroffen wird, also gerade Klappen betroffen werden, die für gewöhnlich nicht Sitz derartiger Veränderungen sind. Diese Klappenveränderungen des *rechten* Herzens sind offensichtlich erst während des Lebens entstanden, und zwar anscheinend symptomlos. Ihre Ursache ist, soweit wir das Schrifttum übersehen, unbekannt. Am wahrscheinlichsten erscheint es uns, sie als Folge der durch das venöse Blut ja zunächst dem rechten Herzen zugeführten, chemisch wirksamen Stoffe des Tumors anzusehen, die dann zu diesen eigenartigen, ausschließlich im rechten Herzen gelegenen Klappenveränderungen Anlaß geben.

Über die Frequenz der angeführten Veränderungen und Symptome gibt die nachfolgende, insgesamt 19 Fälle umfassende Tabelle Auskunft.

Aus dieser Übersicht ergibt sich, daß das konstanteste Symptom die *Enteropathie* ist, ihr ist in gleicher Frequenz das Symptom des *„phenomenal flushing"* in der Haut anzureihen, und fast ebenso häufig sind die Veränderungen an den Klappen des *rechten Herzens* beobachtet worden, mit Geräuschen über demselben und Ödemen. *Asthmaanfälle* wurden sechsmal vermerkt und trotz der hohen Frequenz des „phenomenal flushing" der Haut nur zweimal *pellagraartige* Hautveränderungen bei den Patienten bemerkt. Charakteristische Blutdruckänderungen ließen sich nicht feststellen.

Liegen die geschilderten Veränderungen und Symptome nicht in ihrer Gesamtheit vor, so wird besonders für den Kliniker die Differentialdiagnose zu Enteropathien anderer Genese schwierig, etwa wie sie einerseits von *Scherf* bei Erkrankungen des Herzens und andererseits von *Lauda* und auch von *Alexander* als „nervöse Diarrhoen im engeren Sinne" beschrieben worden sind, wobei für diese die Wurzel in ein „psychosomatisches Geschehen" verlegt wird.

Der Nachweis von 5-*Oxytryptamin* im *Tumormaterial*, sei es histochemisch *(Ratzenhofer)*, sei es pharmakologisch *(Lembeck)*, der auch in unserem Falle im Gewebe gelang und durch *Hornykiewicz* auch pharmakologisch erbracht werden konnte, rückt die Bedeutung dieses Stoffes für die zu beobachten-

	Alter	Geschlecht		Metastasen L: Leber O: Ovarien		Durchfälle	Pulmonalstenose	Tricuspidalveränderungen	„Phenomenalflushing"	Pellagraähnliche Hautveränderungen	5-Oxytryptamin	EKG und Phonogramm	RR	Herzgeräusche S: systolisch D: diastolisch		Ödeme	Asthma	Blutzucker
Cassidy, 1930	31	m		L		+	+		+							+	+	
Arneth u. Long, 1931	32	m		L		+	+		+									
Scholte, 1931	47	m		L		+	+	+	+					S	D	+		
Ariel, 1939	42		w	L				+										
Currens, 1945	43	m		L		+	+		+	+						+		
Altmann, 1948	62	m		L				+					110/60	S				
Isler und *Hedinger*, 1953	56		w	L	O	+	+					+		S		+		
	64		w	L	O	+	+	+				+		S	D	+		
	33	m		L	O	+	+	+	+					S	D	+		
Ljung, 1953	43	m		L	O	+			+				150/100	S		+	+	
Ratzenhofer, 1954	65		w	L		+		+	+		+		190/100	S		+		
Thorson, 1954	19	m		L		+	+	+	+				140/105	S	D	+	+	
	63	m		L		+	+		+				200/140			+	+	
	43		w	L	O				+					S			+	
Nordenfelt, 1954	48		w	L	O	+			+							+	+	
Thorson und *Biörk*	59		w	L	O	+			+				165/125	S		+		
Rosenbaum	?	?					+	+	+					S		+		
	?		?				+	+	+							+		
Kahr, 1955	70	m		L		+	+	+		+	+	+	110/90	S		+		84 mg%
		11	8	17	7	14	12	10	14	2	2	3		12	4	15	6	1

den funktionellen Störungen an erste Stelle. Auch in diagnostischer Hinsicht insoferne, als die gleiche Substanz aus dem *Harn* eines Patienten während eines Anfalles von „phenomenal flushing" durch *Pernow (Waldenström)* nachgewiesen werden konnte.

Die Wirksamkeit dieser Substanz auf den Darm erscheint ohne weiteres verständlich. Aber auch die sich in der Haut abspielenden Anfälle von „phenomenal flushing" können damit in Zusammenhang gebracht werden, indem es sich hier offensichtlich um eine Beeinflussung der Gefäße handelt. Besonders bemerkenswert erscheint uns aber die unseres Wissens erstmalig bei derartigen Fällen aufgedeckte, ungewöhnlich große Zahl der von *Wiedmann* in der Haut bekannt gemachten „neurohormonalen Zellen". Die von diesem Autor betonte enge Beziehung dieser Zellen auch zu Gefäßen könnte die im „phenomenal flushing" sich ausdrückende funktionelle Störung auch in das Blickfeld des Morphologen rücken.

Unter Berücksichtigung aller der angeführten Umstände könnte man dieses für die malignen Karzinoide des Dünndarms kennzeichnende Syndrom als *Entero-dermato-cardiopathie* bezeichnen.

Zusammenfassung

An Hand des Obduktionsbefundes eines an einem malignen Karzinoid des Dünndarmes verstorbenen 70jährigen Mannes wird das bei dieser Geschwulst auftretende Syndrom besprochen, welches *pathologisch-anatomisch* aus einem malignen Karzinoid mit Metastasen (Lymphknoten und Leber) sowie einer Endocarditis der Tricuspidalis und einer Pulmonalstenose, generalisierten Ödemen und eigentümlichen Hautveränderungen besteht, deren mikroskopisches Bild erstmalig geschildert wird. *Klinisch* manifestiert sich die Erkrankung in langdauernden Diarrhöen, dem Auftreten generalisierter Ödeme, pathologischen Herzgeräuschen sowie typischen Hautveränderungen, insbesondere anfallsartigen Hyperämien („phenomenal flushing"). Als für dieses Syndrom besonders kennzeichnend wird die Bezeichnung *Entero-dermato-cardiopathie* vorgeschlagen.

Literatur

Alexander, F., Psychosomatische Medizin, Berlin, Verlag Walter de Gruiter, 1951, 87, 92. — *Altmann* und *N. Mann*, Amer. J. Surg. *76* (1948), 434. — *Ariel, J. M.*, Arch. Path. *27* (1939), 25. — *Arnett, J. H.*, und *Long*, zit. bei *Thorson*. — *Ashworth, C. T.*, Arch. Path. (Am.) *32* (1941), 272. — *Bailey, O. T.*, Arch. Path. (Am.) *18* (1934), 843. — *Bohn, H.*, Med. Klin. *II* (1939), 1007. — *Cammaron*, zit. nach *Dockerty* und *Ashburn*. — *Cassidy*, zit. nach *Thorson*. — *Clara, M.*, Z. Mikrosk. *51* (1934), 316. — *Currens, J. H.*, Amer. Heart J. *30* (1945), 491. — *Dockerty* und *Ashburn*, Arch. Surg. (Am.) *47* (1943), 221. — *Feyrter, F.*, Eg. Path. *29* (1934), 305. Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig, Joh. Ambrosius Barth, 1938. Wien. Z. inn. Med. 27 (1949), 9. Virchows Arch. *298* (1937), 187; Virchows Arch. *318* (1950), 1. — *Feyrter, F.*, und *Unna*, Virchows Arch. 298, (1937), 187. — *Forbus, W. D.*, Bull. John Hopkins Univ. *37* (1927), 130. — *Isler, P.*, und *C. Hedinger*, Schweiz. med. Wschr. *1* (1953), 4. — *Jones*, Amer. J. Surg. *34* (1936), 294. — *Lauda, E.*, Lehrb. d. Inneren Med. Wien, Springer-Verlag, 1949, II/169, 175, 204. — *Ljung*, zit. bei *Thorson*. — *Lubarsch, O.*, Virchows Arch. *111* (1888), 280. — *Lunzenauer, K.*, Zbl. Path. *90* (1953), 194. — *Maresch, R.*, Wien. klin. Wschr. *1922*, 813. — *Masson, P.*, Amer. J. Path. *4* (1928), 181. — *Mörl, F.*, Beitr. klin. Chir. *153* (1931), 71. — *Nordenfelt*, zit. bei *Thorson*. — *Oberndorfer, S.*,

Frankf. Z. Path. *1* (1907), 426. — *Porges, O.*, Darmkrankheiten. Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1938. — *Raiford*, zit. nach *Dockerty* und *Ashburn*. — *Ratzenhofer, M.*, und *F. Lembeck*, Z. Krebsforsch. *60* (1954), 169. — *Reitter, Leipold* und *Coronini*, Z.bl. Path. *1943*, 425. — *Rosenbaum*, zit. nach *Thorson*. — *Roulet, F.*, Methoden der pathologischen Histologie. Wien, Springer-Verlag. 1948, 233. — *Scherf, D.*, und *L. J. Boyd*, Herzkrkh. u. Gefäßerkr. Wien, Springer-Verlag, 1951, 220, 248, 315. — *Scholte, A. J.*, Beitr. path. Anat. *86* (1931), 440. — *Selberg, W.*, Virchows Arch. *306* (1940), 467. — *Thorson, A., G. Biörk, G. Biörkmann* und *J. Waldenström*, Amer. Heart J. *47* (1954), 795. — *Waldenström, J.*, Acta Endocrinol. *17* (1954), 432. — *Wiedmann, A.*, Wien. klin. Wschr. *66* (1954), 271. — *Wiedmann, A.*, Acta Neuroveget. Bd. I, H. 5 (1950), 617.

Anschrift des Verfassers: Dr. *H. Kahr*, Pathologisch-anatomisches Institut der Universität, Wien IX, Spitalgasse 4.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. *F. Brücke*)

Nachweis von 5-Oxytryptamin in dem von Kahr beschriebenen Karzinoid des Dünndarms

Von

O. Hornykiewicz

Mit 1 Textabbildung

Lembeck (1953, 1954) konnte als erster zeigen, daß Karzinoide des Darmes, eine Tumorart, die von den sogenannten enterochromaffinen *(Erspamer)* oder Gelben Zellen *(Feyrter)* ihren Ursprung nimmt, sich durch einen besonders hohen Gehalt an 5-Oxytryptamin auszeichnen. Dieser Befund steht im Einklang mit den Befunden von *Erspamer*, daß die enterochromaffinen Zellen als Bildungsstätte des mit 5-Oxytryptamin identischen Enteramins (*Erspamer*, 1952) anzusehen sind. In der Zwischenzeit konnte *Lembeck* (1955) seinen ersten Befund an weiteren Karzinoidfällen wiederholen und ausbauen.

Da außer den Arbeiten von *Lembeck* keine Berichte anderer Autoren über das Vorkommen von 5-Oxytryptamin in Karzinoiden vorliegen, soll nachfolgend kurz über den Nachweis dieser Substanz in dem von *Kahr* oben beschriebenen Karzinoid des Dünndarms berichtet werden.

Methodik und Ergebnisse

Die *Extraktion* des uns vom Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Wien am 31. I. 1955 übergebenen Tumorgewebes wurde am nächstfolgenden Tag nach der von *Lembeck* (1954) beschriebenen Methode vorgenommen.

Die Austestung des Tumorextraktes am *isolierten Rattenuterus* erfolgte nach der von *Holton* (1948) für die Standardisierung von Oxytocin angegebenen Anordnung.

Für die Untersuchungen am *isolierten Meerschweinchenileum* wurde die Methode von *Barsoum* und *Gaddum* (1935) gewählt (Wasserbadtemperatur: 38° C).

Die Wirkung des Karzinoidextraktes auf den isolierten Rattenuterus ist in der Abb. 1 wiedergegeben. Mengen, die etwa 13 µg Tumorgewebe (Feuchtgewicht) entsprachen, riefen deutliche und regelmäßige Kontraktionen hervor. Atropinisierung des Uterus (1 µg/ml Badeflüssigkeit) hatte keinen Einfluß auf die kontraktionsauslösende Aktivität des Extraktes, während die Azetylcholinwirkung durch diese Behandlung völlig aufgehoben wurde.

Am isolierten Meerschweinchenileum zeigte der Tumorextrakt ebenso wie das zum Vergleich herangezogene 5-Oxytryptaminpikrat in Überein-

stimmung mit der Literatur (siehe *Erspamer*, 1954) eine etwa zehnmal schwächere Wirkung als am Rattenuterus. Dieser Befund schließt Substanz P, die im Gegensatz dazu am Meerschweinchenileum zehn- bis zwanzigmal stärker wirksam ist als am Rattenuterus (*Pernow*, 1953), mit großer Wahrscheinlichkeit aus. Da weiter die kontrahierende Aktivität des Tumorextraktes durch Neoantergan (0,3 µg/ml) unbeeinflußt blieb, die Wirkung einer etwa gleich stark wirksamen Histaminmenge (0,01 µg/ml) jedoch völlig aufgehoben wurde, konnte das Vorhandensein von nennenswerten Mengen Histamin in dem Karzinoidextrakt ebenfalls ausgeschlossen werden.

Es entsprach somit das biologische Verhalten der wirksamen Substanz des Karzinoidextraktes weitgehend dem des 5-Oxytryptamins.

Abschließend wurde versucht, das Vorhandensein von 5-Oxytryptamin in dem Tumorextrakt auch papierchromatographisch nachzuweisen. Zu diesem Zweck wurde eine aufsteigende Papierchromatographie (Whatman-Filterpapier Nr. 1) durchgeführt; als Lösungsmittel diente mit n/1 HCl gesättigtes n-Butanol. Nach 18 Stunden langer Laufzeit wurden die Streifen nach den Angaben von *Erspamer* und *Boretti* (1951) durch Besprühen mit 5%iger Natriumbikarbonatlösung und nachfolgend mit *Paulys* Reagens entwickelt. Auf beiden Filterpapierstreifen erschien nach dieser Behandlung je ein bräunlich-roter Streifen mit völlig identischem R^f-Wert (0,19 bis 0,20).

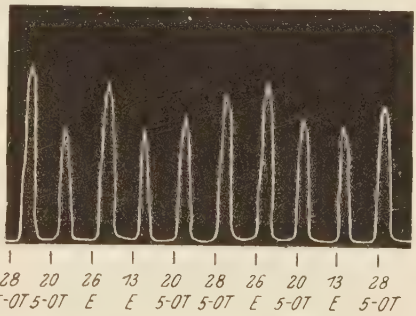


Abb. 1. Wirkung des Carcinoidextraktes auf den isolierten Rattenuterus (Östrus). E = Tumorextrakt in µg/ml Badeflüssigkeit. 5-OT = 5-Oxytryptamin in mµg(Base)/ml Badeflüssigkeit.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß in Übereinstimmung mit den Befunden von *Lembeck* sowohl durch biologische Testung am isolierten Rattenuters und Meerschweinchenileum als auch papierchromatographisch das Vorhandensein von erheblichen Mengen von 5-Oxytryptamin in dem untersuchten Karzinoid des Dünndarmes nachgewiesen werden konnte. Der Gehalt des Tumors an dieser Substanz entsprach etwa 1,5 mg/g feuchtes Gewebe.

Literatur

Barsoum, G. S., und *J. H. Gaddum* (1935), J. Physiol. (Brit.) *85*, 1. — *Erspamer, V.*, und *G. Boretti* (1951), Arch. internat. Pharmacodyn. *88*, 296. — *Erspamer, V.* (1952), Ricerca scient. *22*, 694. — *Erspamer, V.* (1954), Pharmacol. Rev. *6*, 425. — *Holton, P.* (1948), Brit. J. Pharmacol. *3*, 328. — *Lembeck, F.* (1953), Nature, London, *172*, 910. — *Lembeck, F.* (1954), Arch. exper. Path. (D.) *221*, 50. — *Lembeck, F.* (1955), Persönliche Mitteilung. — *Pernow, B.* (1953), Acta physiol. scand. *29*, Suppl. 105.

Anschrift des Verfassers: Dr. *O. Hornykiewicz*, Pharmakologisches Institut der Universität, Wien IX, Währingerstraße 13 a.

Aus der II. Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Dortmund
(Chefarzt: Prof. Dr. *H. Regelsberger sen.*)

Die automatische Registrierung des Elektrodermatogramms

Von

H. Regelsberger und **B. Hain**

Mit 4 Textabbildungen

In einer zusammenhängenden Reihe experimenteller Arbeiten haben wir vorwiegend in den Jahren zwischen 1932 und 1944 die *Theorie* der sogenannten *Elektrodermatogramms* zu einem vorläufigen Abschluß gebracht. Die Ergebnisse waren in einer Monographie des Verfassers „Über den bedingten Reflex und die vegetative Rhythmik" (Springer, Wien, 1952) erstmalig zusammengefaßt worden.

Es hatte sich ergeben, daß sich bei Anlegung eines schwachen Gleichstromes an der menschlichen Haut *Polarisationsrhythmen* beobachten lassen und daß diese den *Pawlow*schen Gesetzen der bedingten und unbedingten Reflektorik unterliegen. Damit aber sind diese Reflexe zugleich zwangsläufig von *kortikalen* und zentral-*vegetativen* Steuerungsimpulsen abhängig. (Mo. 65).

Die Reflexbilder wurden in *Tageskurven* aufgezeichnet, wobei es bei dem verhältnismäßig langsamen Gang der elektrischen Veränderungen durchaus genügte, die Einzelmessungen in Zeitabständen von einer bis eineinhalb Stunden vorzunehmen. Derartige Tageskurven wurden in jeweils kurz aufeinanderfolgenden und daher praktisch noch für die gleiche Zeit geltenden Punktbestimmungen an 8 bis 10 Dermatomstreifen der Haut — man vergleiche etwa das *Fr. von Müller*sche Aufteilungsschema der sensiblen Hautinnervation — durchgeführt.

Das EDG unterscheidet sich somit in seinen wesentlichen Eigentümlichkeiten, d. h. der Aufzeichnung *rhythmischer* Polarisationsänderungen in Form von *Tageskurven,* von Hautwiderstandsmessungen anderer Art, wie sie etwa nach dem Vorgang von *St. Zach* durch Ausblenden eines oder mehrerer Punkte eine Abkürzung des Verfahrens zu erreichen suchen. Man erhält bestenfalls auf diese Weise einen *Vertikalschnitt* durch das elektrobiologische Geschehen der Haut, entfernt sich aber grundsätzlich vom Sinn und der Problematik des EDG. Ebensowenig sind die von *K. Gratzl* gemachten Abänderungen, d. h. in Kurzzeit von 5 Minuten, zunächst an gleicher Hautstelle und dann in vertikaler Anordnung etwa seitlich der Wirbelsäule wiederholte Messungen, geeignet, neue Tatsachen der vegetativen Hautinnervation zutage zu fördern. Der neue Name „Vegetonogramm" kann nicht

darüber hinwegtäuschen, daß es sich im Prinzip nur um die Aufstellung einer sogenannten „örtlichen Reizkurve" und damit um einen zusätzlichen Störungsfaktor handelt, wie wir dies ausführlich bereits auf S. 10 der erwähnten Monographie und in einer älteren Arbeit über die Beurteilung von Strahlungsreizen (Strahlenther., Bd. 37, 30) beschrieben haben. Vgl. außerdem *A. Sturm*, l. c.

Das Ergebnis der von uns beschriebenen EDG-Messung ist im *„normalen"* Fall ein überraschender Gleichlauf sämtlicher Tageskurven, und zwar nicht nur in vertikaler, sondern auch in horizontaler Ausdehnung, d. h. also in benachbarten Hautdermatomen nach unten und oben wie auch nach links und rechts, letzteres an symmetrischen Körperstellen (Mo. 5, 8).

Das Bild ändert sich sofort, wenn im Laufe der Untersuchung die Elektroden ein Gebiet berühren, das nach dem bekannten Schema der *Head*schen Zonen — man vergleiche hierzu auch die exakte Bearbeitung des Themas durch *Hansen* und *Staa* (l. c.) — einer bestimmten *Organerkrankung* zugeordnet ist. Es treten dann *Verschiebungen* der Kurvenprofile hauptsächlich im gleichen Dermatom rechts gegen links, also horizontal, d. h. mit zeitlicher Inkongruenz oder Phasenverschiebung, in milderen Fällen auch *vertikale* Divergenzen auf. Der Wert solcher Befunde mindestens als unterstützendes Moment in der Reihe der üblichen klinischen diagnostischen Mittel wurde inzwischen auch von anderen Untersuchern anerkannt.

Zu erwähnen sind meist recht eindrucksvolle Rhythmenverschiebungen beim *Ulcus ventriculi* etwa in D 7 und D 8 in der Gegend des linken Rippenbogens oder die ähnlichen Abweichungen unter dem rechten Rippenbogen bei entzündlichen Vorgängen im Bereich der *Gallenblase* oder der Gallenwege. Auch das sogenannte *v. Bergmann*sche Feld über der linken unteren Rückenseite bei Erkrankungen des *Pankreas* und die Niveauverschiebungen in den Brust- und Rückendermatomen bei schwereren *Coronarsklerosen* müssen hier genannt werden. Vor allem aber betonen wir die bei parenchymatösen *Lebererkrankungen* hervortretende „amorphe Buckelkurve", welche die hier sonst stets vorhandene Rhythmik gewissermaßen aufsaugt und überwölbt (sogenannte „Leberkurve").

Es ist nicht Sache dieser Darstellung, diese in der Literatur bereits häufig besprochenen Eigentümlichkeiten der elektrischen Hautrhythmik hier nochmals in extenso zu schildern. Es handelt sich vielmehr um einen ersten Versuch, die bisher nur als *manuelles* und daher etwas zeitraubendes Verfahren bekannte *Elektrodermatographie* auch einem größeren Kreis klinisch interessierter Ärzte zugänglich zu machen. Dies kann nur durch eine *Automatisierung* des bisherigen Vorgangs gelingen.

Zugleich hätte eine derartige technische Verbesserung den nicht zu unterschätzenden wissenschaftlichen Wert einer *kritischen* Bestätigung des gesamten Verfahrens, indem ein gelegentlich erhobener Einwand, es könne sich bei jenen eigenartigen Hautrhythmen vielleicht nur um Kunstprodukte handeln, durch solche maschinelle *Gegenschreibung* sofort entkräftet würde.

Apparatur

Mit Unterstützung der Firma *Siemens-Reiniger*, Erlangen, wurde erstmalig ein selbsttätiges Registriergerät für die fortlaufende Widerstands-

messung an der menschlichen Haut geschaffen. In großen Zügen stellt es eine Verbesserung einer von uns bereits im Jahre 1930 beschriebenen ähnlichen Anordnung dar (Mo. 76, 31).

Alle wesentlichen technischen Daten des Handgerätes wurden beibehalten. Im Mittelpunkt der Anordnung steht ein bereits in der Wärmetechnik verwandtes, hier nur weiter verfeinertes Kymographion der Firma Siemens & Halske, dessen maximale Ausschlagshöhe von zirka 12 cm Bandbreite mit der maximalen Ordinatenhöhe von $67 \cdot 10^{-7}$ Amp. unserer alten Meßskala übereinstimmte. Die Unterteilungen der neuen Skala und damit der Vergleich mit den früheren Eichwerten ergibt sich somit durch einfache lineare Umrechnung.

Abb. 1. Übersichtsbild des automatischen EDG-Schreibers nebst Anordnung der Elektroden am Patienten. Die Elektroden der manuellen Gegenmessungen werden in stündlichem Abstand in ähnlicher Anordnung darunter, etwa Dermatom L 1 entsprechend aufgesetzt. Figurenerklärung: a) Schaltbrett; b) Zeituhr zur Einstellung der Meßintervalle bzw. Arretierung des Fallbügels; c) Kymographion der Firma Siemens & Halske mit gleicher Eichung wie manuelles Dermatometer (Lit. Mo. S. 6).

Die Abszissenwerte werden in stündlichen Unterbrechungen geschrieben, wobei eine entsprechend konstruierte Kontaktuhr (Abb. 1 a) sich übrigens nicht nur für dieses Zeitintervall, sondern nach Bedarf auch für jede beliebige kürzere oder längere Zeitauslösung einstellen läßt. Wichtig ist, daß der Zeigerausschlag, wenn einmal die Kontaktgabe erfolgt ist, nicht vor Ablauf eines Maximalwertes durch den Fallbügel zwecks Punktmarkierung erfaßt und niedergedrückt wird. Eine Laufzeit des Zeigers von zirka 10 Sekunden erfüllt diese Bedingung. Die Kontaktuhr sorgt auch hierbei für Einhaltung des richtigen Zeitwertes. Andererseits soll diese Ausschlagszeit des stark gedämpften Instruments, die ja gleichzeitig eine *Durchströmung* der Haut und somit eine gewisse Reizung darstellt, nicht überschritten werden, da sonst ein reizbedingtes „Wandern" des Zeigers entsprechend einer nicht mehr umkehrbaren Dauerreizung einsetzt. Dieses kritische Verhalten der Hautreizung markiert sich bei kurvenförmiger Aufzeichnung gewissermaßen

als eine „Knickstelle" oder mit Rücksicht auf die vorhergehende Aufzeichnung des Vorganges mathematisch gesprochen auch als „Sattelwert". Eine schnell zu erwerbende Geschicklichkeit hält bei der Handmessung ganz von selbst diese Zeitgrenzen ein. Ein Vergleich mit der natürlich noch präziser arbeitenden „Maschine" wird prüfen lassen, ob und inwieweit die alte manuelle Technik vertrauenswürdig bleibt.

Es ist ein gewisser Schönheitsfehler der Apparatur, daß nur Einzelpunkte im horizontalen Abszissenabstand von 1 cm pro Stunde ohne die Verbindungslinie der Gipfel geschrieben werden. Es ist also eine manuelle Nachziehung des Gipfelreliefs erforderlich. Natürlich wäre es technisch und auch physiologisch möglich, mindestens noch drei Zwischenpunkte, also etwa in 20 Minuten Abstand zu schreiben und damit einen fast zusammenhängenden Kurvenzug zu gewinnen. Indessen nähert man sich bereits bedenklich der kritischen Minimalzeit, deren Unterschreitung gleichfalls einen irreversiblen Reizeffekt der Haut zur Folge hätte, ganz abgesehen davon, daß die nun einmal in der Literatur gewohnte Prägnanz der Hauptzacken darunter leiden würde. Für die im folgenden angestrebte Vergleichbarkeit der manuellen und der automatischen Methode wäre dies vollends ein Nachteil.

Von nicht geringerer Bedeutung als die Konstruktion einer automatischen Apparatur ist die Auswahl geeigneter *Elektroden*. Ihre *Unpolarisierbarkeit* — die Bedeutung dieses Faktors wird bei der vorliegenden *relativen* Messung zumal bei Verwendung im klinischen Betrieb meist überschätzt — ist nach dem Vorgang von *H. Rein* durch Anwendung chlorierter Silberplättchen in physiologischer Kochsalzlösung völlig ausreichend herzustellen.

Im Laufe unserer Untersuchungen stellte sich heraus, daß einige andere Forderungen an den Zustand der Elektroden für das Gelingen der automatischen Messung noch wichtiger sind. Ohne das Folgende vorwegzunehmen, wird man aus einem gewissen experimentellen Gefühl heraus erwarten, daß diese möglichst *druckfrei* und doch fest genug an der Haut anliegen, daß sie genügend *stromleitend* und schließlich wasser*durchlässig* oder mindestens wasseraufnehmend sein müssen.

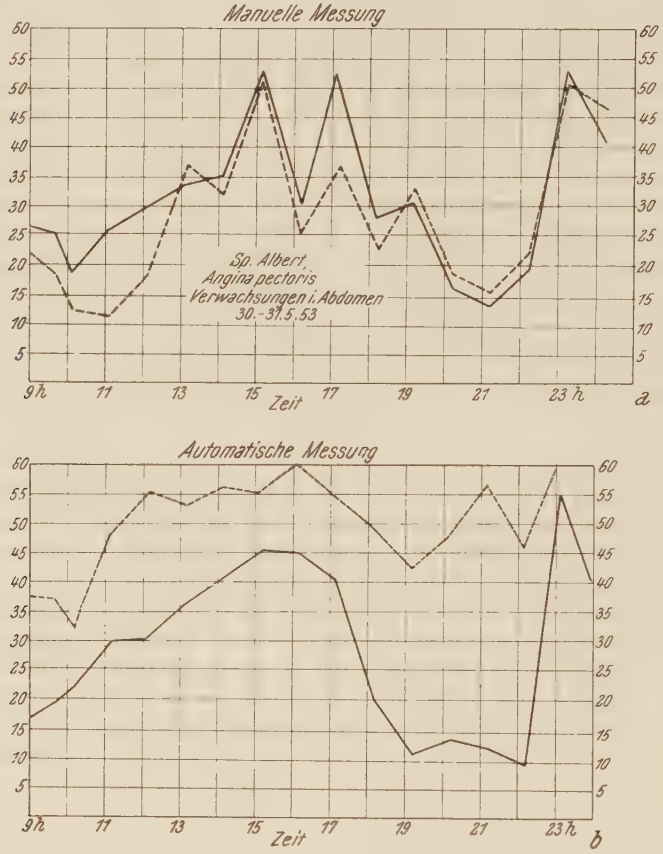
Die Umwege, welche zu diesen Erkenntnissen führten, sind zugleich Antworten auf ebenso viele Fragen, die von *allen* Bearbeitern elektromedizinischer Probleme gestellt werden müssen. Wir haben daher die von uns gefundenen Ergebnisse sowie die Wege, auf denen wir zu ihnen gelangt sind, in den folgenden *drei Gruppen* zusammengefaßt und glauben, damit zugleich der Dermatologie bzw. klinischen Physiologie der Haut von einigem Nutzen sein zu können.

Gruppe I

unserer Versuche hatte zum *Ziel, etwaige örtliche Reizwirkungen der Elektroden festzustellen und auszuschalten.*

Schon ältere Versuche hatten ergeben, daß alle bis dahin benutzten Elektrodenformen, mochte es sich nun um die schon vielfach geschilderten offenen Glaszylinder mit direkter Flüssigkeitsberührung zur Haut oder um Abänderungen der im klinischen Betrieb der manuellen Messung ausreichenden umgekehrten Pilzform handeln, für den *Dauerbetrieb* über

mehrere Stunden und damit auch für die automatische Registrierung ungeeignet sind.



Erläuterung zu Abb. 2: In Abb. 2 a sieht man im ganzen gut übereinstimmende Werte zwischen links und rechts. In Abb. 2 b zeigt die Kurve der rechten Seite noch in großen Zügen eine leidliche Übereinstimmung mit den Vergleichskurven 2 a, z. B. was den Anstieg zu einem Hauptgipfel, zwischen 15 und 17 Uhr und später zu den Schlafwerten um 22 Uhr angeht. Auch der Abstieg zur Talsenkung um 18 Uhr ist zeitentsprechend wiedergegeben. Nur die beiden Einzelschwingungen, die sich in den „biologischen Koordinaten", also im Kurvenrelief der rechten und linken Vergleichsseite in genügender Übereinstimmung vorfinden, sind hier ausgelöscht. Jedenfalls ist die Druckwirkung der Elektroden auf dieser Seite geringer als auf der linken Seite der Abb. 2 b, wo sich feinere Details in der durchwegs hochstehenden Kurve (Ebbecke-Reizeffekt) überhaupt nicht mehr unterscheiden lassen.

Überraschend war indessen, daß auch eine *siebartige* Durchlöcherung oder sogar eine Ausführung in feinster *Netzform* aus Silberdraht selbst dann noch störende Druckwirkungen ausübte, wenn etwa ein dünnes Gummiband oder feine Bindezügel zur Befestigung der Elektrode, z. B. an den Extremitäten, verwendet wurden.

Da solche leichteste Druckwirkungen sehr häufig beim Anschluß elektrisch-medizinischer Geräte auch anderer Art übersehen werden, sei ge-

stattet, das für die Aufdeckung lokaler Reizwirkungen entscheidende Verfahren unter Hinweis auf Abb. 2 kurz zu schildern:

Wie oben schon hervorgehoben, müssen sich normalerweise die Kurvenreliefs an symmetrischen Hautstellen, also der rechten und linken Seite in *kongruentem* Ablauf überdecken. Das ist in Abb. 2 a am oberen Drittel der Oberschenkelvorderseite (etwa Dermatom L 2) auch der Fall. Finden sich bei der automatischen Messung gröbere Abweichungen von dieser Regel (siehe Abb. 2 b), so ist dadurch die *örtliche* Reizwirkung der Elektroden bewiesen. Es handelt sich dann einfach um die von *U. Ebbecke* zuerst beschriebene *lokale galvanische* Reaktion der Haut, wobei sich die gereizte Hautstelle — wie dies auch in Abb. 2 b links der Fall ist — elektrobiologisch auf ein höheres Niveau erhebt.

Eine *zentrale* Reizung — natürlich gilt dasselbe auch für einen Hemmungsvorgang — müßte sich auf der *gesamten* Hautoberfläche, zumindest aber doch im gleichen Dermatom auf beiden Seiten, gleichzeitig und *gleichartig* auswirken. Aus diesem Grunde kann man die in Abb. 2 a aufgezeichneten *Vergleichskurven* auch als sogenannte *biologische Koordinaten* bezeichnen (Mo. 128).

Die örtlichen Druckstörungen konnten, nachdem einmal der Fehler auf elektrobiologischem Wege durch den Vergleich mit der manuellen EDG-Messung festgestellt war, ohne große Mühe ausgeschaltet werden.

Es war lediglich erforderlich, Bindenzügel oder gar Leukoplastbefestigungen, wie sie besonders zu Anfang in verschiedenen Varianten angewendet wurden, durch einen drucklosen Mullschleier mit ausreichender Mastisolbefestigung zu ersetzen. Das auch in den Vorversuchen der Gruppe I zur Dauerbefeuchtung der Haut benützte Gummischwämmchen blieb, nur durch einige mastisolgetränkte Fäden überzogen, am gleichen Platze.

Die örtlichen Druckwirkungen blieben sofort aus und damit also auch irgendwie bemerkenswerte Abweichungen der Kurvenzüge zwischen linker und rechter Seite.

Gruppe II

In einer gewissen Anzahl von Fällen (zirka 20%) kam es zu einer *partiellen Auslöschung der Rhythmen an symmetrischen Hautstellen*, wobei eine tafelbergartige *Überwölbung* des Kurvenreliefs links und rechts in kongruenter Weise sichtbar wurde.

Die völlige Gleichartigkeit des biologischen Hauteffektes an symmetrischen Hautstellen bewies zugleich, daß es sich um einen *zentralen* Reiz*effekt* handeln mußte. Dies wurde vollends zur Gewißheit, als sich herausstellte, daß auch die Nachbardermatome der etwas höhergelegenen manuellen Messung ein gleichartiges Bild boten (Abb. 3 a).

Die Art dieser Kurvenbildung ist uns bei Parenchymstörungen der Leber hinreichend bekannt. Die echte Leberkurve (im Oberbauchdermatom) kann unseres Erachtens auf folgende Weise erklärt werden:

Die Lebererkrankung ist — *neural* betrachtet — auch stets eine solche ihrer vegetativen zentro-peripheren Verbindung. Die Rhythmik als Feinsteuerung der chemischen *Wärmeregulation* geht verloren. An ihre Stelle

tritt — hier nur als Teilverlust der Perspiratio insensibilis verstanden — eine ungeordnete Mehrausscheidung hauptsächlich von Kondenswasser. Es handelt sich somit um eine erste Störung des Wasserhaushaltes, die als regelmäßige elektrische Begleiterscheinung den beschriebenen Sondertyp des EDG mit sich bringt. Es sind keineswegs die ausgeprägten Krankheitsbilder der akuten oder chronischen Hepatitis, sondern noch öfter primäre Wasserhaushaltsstörungen ohne entzündliche Begleiterscheinungen des Parenchyms, aber offenbar mit Einbeziehung hypophysärer Funktionen. Mit großer Regelmäßigkeit findet man daher die „Leberkurve" als Residualerscheinung nach Eiweißmangelernährung der Rußlandheimkehrer. Eine erhöhte Wasserausschwemmung im Volhardschen Versuch, geringe Urobilinogenvermehrung im Urin, eine deutlich tastbare Leber eben unterhalb des Rippenbogens und eine Zähnelung des Zungenrandes, gleichfalls als Ausdruck dieser latenten Ödembildung, gehen ihr parallel.

Auch bei der Fettleber scheint das erwähnte elektrische Phänomen selten zu fehlen. Dagegen beobachtet man es nur in Ausnahmefällen bei der Cirrhose und so gut wie gar nicht beim mechanischen Ikterus und dem Karzinom der Gallenwege, ein Verhalten, daß differentialdiagnostisch von Wichtigkeit sein kann.

Wie ist nun eine symmetrische Auslöschung der Rhythmen im Oberschenkelbereich (siehe Abb. 3) bei Fällen, die sicherlich keine Leberstörungen aufweisen, zu verstehen?

Da es sich, wie die Mitreaktion der symmetrischen Hautstelle, ja sogar die Beteiligung des oberen Nachbardermatoms zeigt, offenbar um einen durch den Elektroreiz ausgelösten *zentralen*, d. h. hier reflektorischen Vorgang handelt, ist bei kritischer Sichtung der verschiedenen in Betracht kommenden Möglichkeiten wohl nur an eine *Hemmung der physikalischen Wärmeregulation* zu denken. Der künstlich aufrechterhaltene Flüssigkeitsfilm verhindert nicht nur die Abdunstung von Kondenswasser, wie sie zur Wärmebindung an den Schweißdrüsen bzw. hier am Epithel selbst (Perspiratio insensibilis) hervorgerufen wird, sondern verhindert auch die direkte Wärmeabgabe, sei es durch Leitung oder Strahlung und damit die sogenannte „Hautatmung" überhaupt. Rein örtlich entsteht somit dasselbe, was bei totaler Unterbindung der physikalischen Wärmeregulation, etwa bei massiven Schwitzprozeduren des Gesamtkörpers, geschieht, nämlich eine Ansammlung von Schweiß- und Kondenswasser bei gleichzeitiger maximaler Wärmestauung. Im EDG bedeutet dies eine extreme Höhenverschiebung des Niveaus. Medikamentös kann man ähnliches auch durch Pervitinverabreichung hervorrufen, wobei man das Hochrücken des Kurvenniveaus in allen Übergängen etwa von einer ursprünglich vorhandenen tiefliegenden „Hemmungskurve" über das „Tafelbergprofil der Leberkurve" bis schließlich zur zackenlosen Horizontalen, dem Ausdruck maximaler Sympathikotonie im EDG erhalten kann.

Während es sich also bei der echten Leberkurve stets um eine primäre Störung der *chemischen* Wärmeregulation der Leber mit entsprechenden parallelen sekundären Ausfällen der physikalischen Wärmeregulation der Haut handelt, steht bei der ganz ähnlich gebauten Störungskurve — *„Pseudo-*

leberkurve" — die *physikalische* Wärmeregulation im Vordergrund, an die sich eine Störung der chemischen Wärmeregulation reflektorisch anschließt. — So erklären letzten Endes physikalisch-analoge Vorgänge die Ähnlichkeit der Bilder!

Erläuterung zu Abb. 3: Sowohl 3 a als auch 3 b ergeben eine „Überwölbung" der Rhythmik, wie sie sonst nur bei Lebererkrankungen im Oberbauchdermatom zu finden ist, „*Pseudo-Leberkurve*", zentral (nicht lokal) bedingt, da Übereinstimmung der symmetrischen Hautstellen; Ursache: Störung der physikalischen Wärmeregulation durch Behinderung der „Hautatmung".

Kurz erwähnt sei noch eine weitere Möglichkeit, *zentral*bedingte Abweichungen des EDG im Kurvenbild zu erkennen, nämlich am Verlauf der sogenannten *Schlafkurve*. Diese steigt normalerweise mit Beginn der Abendmüdigkeit zunächst allmählich, mit dem Einschlafen ruckweise an, verläuft dann einigermaßen parallel dem Bewußtseinsverlust, um zur Zeit des Erwachens gegen Morgen wieder krisenartig zur ursprünglichen Niveaulinie oder sogar etwas darunter abzufallen.

Dieses charakteristische Verhalten bietet die Möglichkeit, die etwa gestörte Registrierung des Einschwingens in ein erhöhtes Kurvenniveau bzw.

eines zu erwartenden Talsturzes des Kurvenprofils bei einer elektrodenbedingten Störung zentraler Abläufe mit Sicherheit aufzuklären.

So hatte sich auch in Abb. 2 b anschließend an die Abenderhebung um 20 Uhr zwar ein normales „Schlafniveau" gebildet, nicht aber der entsprechende Absturz zur Ausgangslinie beim morgendlichen Erwachen. Damit war das Vorhandensein zentraler Rückwirkungen seitens der Elektroden, wie oben beschrieben, aufgedeckt worden.

Gruppe III

Die gemachten Erfahrungen gaben Veranlassung, den Weg einer von außen her betätigten Befestigung der Elektroden grundsätzlich zu verlassen und die ältere Methode einer *Selbsthaftung* durch passende Klebemittel weiter zu verfolgen und zu vervollkommnen.

Wir übergehen hier wiederum mannigfache Fehlschläge, die mit gummiartigen Beimengungen zum Elektrolyten, sei es Tragant, Gummi arabicum, Taffonal usw. erhalten wurden. Leider hatte auch die ursprüngliche Methode einer Anwendung von Agarglyzerin versagt, sobald statt massiver Plättchen erstmalig die oben geschilderten Gitterelektroden zum Einsatz kamen. Kolloide dieser Art geben nach Fortfall der schützenden metallischen Bedeckung ihr Wasser ab und zerfallen zu körneligem Gel, womit natürlich neben der Fixation auch die Leitung des Stromes unterbrochen ist.

Die Beseitigung auch dieser Hindernisse führte schließlich zur Auswahl *zähflüssiger* Substanzen, die bei äußerst minutiöser Teilchengröße schon weniger zu den Kolloiden, als vielmehr zu den echten Lösungen gerechnet werden müssen. Wir fassen die beiden Hauptvertreter dieser Versuchsreihe in gemeinsamer Besprechung der Resultate zusammen, zumal die erzielten Ergebnisse ziemlich gleichwertig sind. Es handelt sich einmal um einen Abkömmling aus der Zuckermelasse, den *Syrup* und im anderen Falle um einen, aus der Therapie der Nierenerkrankungen hinreichend bekannten Eiweißkörper, das *Kollidon*.

Beide Substanzen haben hinreichende Klebefähigkeit, um die feinen Silbernetze der Elektroden an der einmal gewählten Hautstelle festzuhalten. Sie lassen zwar den bei der Perspiratio insensibilis abgegebenen Wasserdampf nur teilweise passieren, sind dafür aber *hygroskopisch* genug, um diesen, wenigstens über die Zeit der Versuchsstunden zu absorbieren. Damit ist zugleich ein Austrocknen des Elektrolyten hintangehalten, und eine praktisch konstante Viskosität desselben garantiert. Ein 1%iger Kochsalzzusatz ist dabei ohne weiteres möglich.

In über der Hälfte der Fälle sehen wir nun nicht nur eine Rückkehr der Kurvenzüge zum Ausgangsniveau, sondern auch eine Aufteilung des Reliefs in Form nahrungsbedingter Zwischengipfel. Die rechten und linken Seiten, also die symmetrischen Meßstellen, stimmen überein. Die auf einer Behinderung der mechanischen Wärmeregulation beruhende „Pseudo-Leberkurve" der Abb. 3 ist praktisch verschwunden. Auch die Übereinstimmungen zwischen der automatischen Messung und der manuellen Gegenmessung sind in der Form, wie es Abb. 4 zeigt, nunmehr die Regel. Freilich war in gut 30 bis 40% der Fälle ein Abweichen vom üblichen zwei- oder dreigipfeligen

Normaltyp noch immer zu beobachten. Es traten häufig sogenannte „Depressionskurven" auf, die auf vagotonisch tiefem Dauerniveau entweder gar keine oder nur geringe Andeutungen einer Rhythmik zeigten (Mo. 76). Da indessen beide Seiten und somit die „biologischen Koordinaten" gut übereinstimmten, darf man mit gutem Grund annehmen, daß hierbei nun nicht Elektrodenstörungen, sondern die *Besonderheiten der vegetativen Verfassung des Patienten* selbst zur Darstellung kommen. Die Versuche fanden ja am Krankengut einer Klinik statt und nicht im Bereich einer normalen Streuungsbreite. Will man am Menschen Gleichartigkeit der physiologischen Bedingungen erreichen, bleibt nur übrig, die Versuche an gesunden und möglichst gleichaltrigen jungen Leuten durchzuführen, die außerdem unter übereinstimmenden Ernährungs- und Arbeitsbedingungen leben. Die Rekonvaleszenten einer Revierkrankenstube, etwa im Bereich des künftigen Heeres, bieten wohl später einmal Gelegenheit zu solcher verbesserter Kontrolle.

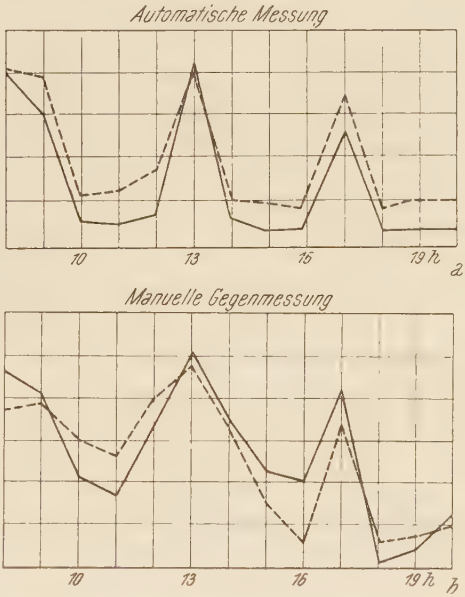


Abb. 4. Schr. Wilh. Beispiel einer automatischen Kurvenschreibung (a) mit hygroskopischer Grundsubstanz im Vergleich zur manuellen Gegenmessung (b). Die Übereinstimmung ist für biologische Zwecke vollkommen genügend. Man beachte im übrigen die sogar größere Regelmäßigkeit der Kurve bei der automatischen Messung. Blau (ausgezogen) = rechts, rot (gestrichelt) = links. Bereich: Oberschenkel-Vorderseite.

Erfahrungsgemäß sind die Oberbauchdermatome, also die *Head*schen Zonen der Lebergegend, geeigneter zur Abnahme einer ausgeprägten Gipfelrhythmik als die Haut der Oberschenkel. Wenn in dieser Gegend die Reflexgipfel eben angedeutet sein mögen, sind sie im Leberbereich meist mehrfach überhöht und prägnant ausgesprochen. Wir haben unsere Versuche bereits in dieser Richtung abgeändert und, wie man schon jetzt sagen kann, mit erheblich verbessertem Prozentsatz an sogenannten Treffern, d. h. gut ausgeprägten Kurvenreliefs. Die Ausbeute erreicht fast 80%, etwa in Form der Abb. 4 mit guter Übereinstimmung nicht nur an symmetrischen Hautstellen rechts und links, sondern auch an den Vergleichsstellen der automatischen und manuellen Elektroden untereinander (Abb. 4 a, b).

Unter Bedingungen der klinischen Arbeitsmöglichkeiten dürfte dieser Prozentsatz bereits die *Lösung* des gestellten *Problems* darstellen. Die Grundlagen einer automatischen Registrierung des EDG sind gelegt und es ist nur mehr Sache des *Industrielaboratoriums*, die gegebenen Richtlinien

unter Ausnützung der physikalisch-chemischen Eigenschaften weiterer Elektrodengrundsubstanzen zu verfolgen und auszubauen.

Für eine automatische *Registrierung* des *menschlichen Schlafes* dürfte das bisher Erreichte bereits genügen. Vor allen Dingen ist für diesen Zweck die von uns hier verwendete Apparatur der Firma Siemens-Reiniger bereits ausreichend, da für die Darstellung der Schlafkurve die übereinstimmende Schreibung zweier symmetrischer Hautstellen genügt, gleichgültig in welchem Bereich der Körperoberfläche die Anlegung der Elektroden bzw. die Aufladung der Haut und die Ableitung der Polarisationsströme erfolgt. Lediglich die behaarten Stellen des Körpers, die Haut der Handteller und Fußsohlen und andere, besonders schweißdrüsenreiche Bezirke des Körpers müssen vermieden werden. Wir hoffen, bereits in nächster Zeit unsere Erfahrungen mit der automatischen Schlafregistrierung veröffentlichen zu können.

Die adäquate Registrierung des EDG am Tage erfordert dagegen eine *gleichzeitige* Schreibung von mindestens 6, besser 8 Hautstellen, von denen je 2 der linken und rechten Seite direkt übereinander registriert werden sollten. Eine solche Forderung ist heutzutage, und zwar mit schon vorhandenen Mitteln, etwa einem Elektroencephalographen mit acht bis zwölf Kanälen ohne weiteres zu erfüllen. Es ist lediglich notwendig, einen Gleichstromverstärker anzubringen und die Empfindlichkeit des eigentlichen Meßaggregats um mindestens ein Zehntel zu senken.

Nachdem uns durch das großzügige Entgegenkommen der Deutschen Forschungsgemeinschaft eine geeignete Apparatur auch für diesen Zweck zur Verfügung bzw. in Aussicht gestellt wurde, hoffen wir, in absehbarer Zeit auch das Problem der *vollständigen Dauerregistrierung* des EDG in befriedigender Weise bewältigen zu können.

Zur *Kritik* des EDG, besser gesagt seiner Methodik, gibt uns die gute Übereinstimmung der manuellen, also bisher geübten, mit der automatischen Technik bereits die beruhigende Versicherung, daß es sich um ein *reales* Geschehen, mithin um ein *Naturgesetz* und nicht etwa um eine artifizielle Täuschung handelt. Die von uns gewählten Bedingungen der Stromintensität und Meßzeit halten sich, wie die maschinelle Konformität bestätigt, innerhalb eines Bereiches gut reproduzierbarer Vorgänge und vermeiden eine Grenzüberschreitung zur Seite der irreversiblen und damit für unsere Zwecke fehlerhaften Reizung.

Diese wissenschaftliche Zuverlässigkeit war allerdings auch schon vorher durch die praktische Übereinstimmung gleichartiger Kurvenverläufe über der ganzen Hautoberfläche ohne besondere Wahrscheinlichkeitsberechnung zu genügender Sicherheit erhoben.

Um das vorliegende Problem der Kritik, nämlich die Übereinstimmung von manueller und automatischer Messung *nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit* zu begründen, genügen selbst für *einen* solchen Fall der Kongruenz beider Vorgänge folgende Betrachtungen:

Angenommen, wir können bei jedem der beiden großen Kurvenzüge 12 Punkte der Ordinaten gut unterscheiden. In ihnen stimme die manuelle und automatische Messung in der einmal angegebenen Folge praktisch gut überein. Die Wahrscheinlichkeit, daß je 2 Punkte beider Kurven zur gleichen Meßzeit aufeinander-

treffen, ist dann analog der Wahrscheinlichkeit, mit *einem* Würfel eine bestimmte Zahl, etwa eine Sechs, zu werfen. Die zweite Kurve (manuell) ist ja gegeben und bleibt gewissermaßen unbewegt. Sie gibt lediglich zu jeder stündlichen Meßzeit den für die Reproduktion in I maßgebenden Wert an. Also ist für jeden der 8 Punkte der Zeitabszisse die Wahrscheinlichkeit, daß die betreffende Zahl der gegebenen Kurve herauskommt W 1/12. Da es sich (virtuell) um acht zwölfseitige Würfel handelt, die auf einen Wurf die durch Kurve 2 bestimmte Zahlenfolge ergeben müssen, ergibt sich für die Gesamtwahrscheinlichkeit, daß auch nur *ein* Kurvenzug der automatischen Messung *zufällig* mit der manuellen Messung übereinstimmt W -- $(1/12)^8$. Anders ausgedrückt: ein sogenannter „Zufallstreffer" bzw. eine unbeeinflußte Übereinstimmung beider auf die erwähnte Weise gewonnener Kurvenreliefs würde einmal unter zirka hundert Millionen Fällen auftreten können. Die Anzahl der Permutationen aus 8 Anordnungen der Punkte braucht nicht berücksichtigt zu werden, da ja die Ausgangskonstellation durch die manuelle Messung jeweils gegeben ist. Andernfalls wäre im Nenner noch der Faktor 8! hinzuzufügen.

Somit bestätigt die maschinelle Nachahmung die Zuverlässigkeit der bisher geübten Technik und die Vertrauenswürdigkeit ihrer Resultate.

Zusammenfassung

1. Voraussetzung einer allgemeinen klinischen Verwendbarkeit des EDG ist seine automatische Registrierung.

2. Das Problem kann nach seiner technischen Seite bereits als gelöst gelten. Die Schwierigkeiten liegen auf biologischem Gebiet und sind letztlich abhängig von der Auffindung geeigneter Elektroden-Grundsubstanzen.

3. Diese sollen nicht nur eine genügende *Haftfähigkeit* der Elektroden verbürgen, sondern auch eine gute Durchlässigkeit und Aufnahmefähigkeit für das Kondenswasser der Haut, also *hygroskopische* Eigenschaften besitzen. Gewisse kolloide hochmolekulare Eiweiß- und Zuckerverbindungen entsprechen bereits weitgehend den gestellten Forderungen.

4. In der überwiegenden Anzahl der Fälle findet sich eine praktisch gute Übereinstimmung der automatisch und manuell aufgenommenen Kurven, womit die Zuverlässigkeit der bisher eingehaltenen Technik, insbesondere auch ihrer zeitlichen Bedingungen, bewiesen ist.

5. Die schließlich gefundene Elektrodensubstanz ergab sich bei Anwendung bereits bekannter Methoden:

a) Die sogenannten „biologischen" Koordinaten, d. h. der Vergleich mit kongruenten Kurvenformen an symmetrischen Hautstellen ermöglicht die Aufdeckung lokaler Reizeffekte (Druckwirkungen usw.).

b) Der Vergleich mit zentral gesteuerten Abläufen bekannter Form (Schlafkurve) ermöglicht die Erkennung übergeordneter Funktionsstörungen.

c) Auch im Wachen treten bei örtlich gestörter physikalischer Wärmeregulation zentrale Rückwirkungen auf. An die Stelle der EDG-Rhythmik tritt eine buckelförmige Überwölbung nach Art der aus den Parenchymstörungen der Leber bekannten sogenannten „Leberkurve".

Die morphologische Übereinstimmung beider Kurventypen infolge ähnlicher Störungen der chemischen bzw. physikalischen Wärmeregulation wird erörtert.

Literatur

Regelsberger, H., Der bedingte Reflex und die vegetative Rhythmik des Menschen, dargestellt am Elektrodermatogramm. Springer, Wien, 1952, Monographie. Acta neuroveget., Sonderband 1. Literaturverzeichnis hier enthält sämtliche bisher zur Frage des EDG erschienenen Veröffentlichungen des Verfassers und fremder Autoren. Literaturhinweise in vorliegender Arbeit unter (Mo, x, y). — *Hansen, K.*, und *H. von Staa*, Reflektorische und algetische Krankheitszeichen der inneren Organe. — *Sturm, A.*, und *N. Ludwigs*, Med. Mschr. 9 (1955), 590—596.

Anschrift der Verfasser: Prof. Dr. *H. Regelsberger* und Dr. *B. Hain*, II. Medizinische Klinik der Städt. Krankenanstalten, Dortmund, Krankenhaus Westfalendamm.

Außer den in diesem Heft veröffentlichten Beiträgen sind Frau Professor Dr. *C. Coronini* zum 70. Geburtstag gewidmet die Arbeiten

W. Kovac, O. Kraupp und *G. Lassmann:* „Histochemische Untersuchungen an der motorischen Endplatte der Skelettmuskulatur der weißen Maus nach Einwirkung der Cholinesterasehemmstoffe: BC 16 (Hexamethylen-bis-carbaminoylcholin) und BC 47 (Octamethylen-bis-carbaminoyl-m-trimethylammoniumphenol)" (erschienen in Band XII/Heft 3, S. 329 bis 334) und

Fr. Engelhardt: „Über die Angioarchitektonik der hypophysär-hypothalamischen Systeme" (erscheint in Band XIII/Heft 2).

Buchbesprechungen

Bargmann W.: Das Zwischenhirn-Hypophysensystem. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag, 1954. III, 138 S. u. 104 Abb. DM 28.60.

Es muß als großes Verdienst *Bargmanns* angesehen werden, die in den letzten Jahren schier unübersehbar angewachsene Literatur über das hypothalamisch-hypophysäre System in prägnanter, kritischer Form in einer Monographie niedergelegt zu haben. Obwohl der Autor betont, besonders die Ergebnisse der Kieler Schule berücksichtigt zu haben, stammt von ihr doch der Großteil der deutschsprachigen grundlegenden Literatur, so sind trotzdem die nennenswerten Arbeiten der übrigen Welt absolut nicht zu kurz gekommen.

Bei Durchsicht des Büchleins fallen besonders die zahlreichen ausgezeichneten Mikrophotos und Photokopien auf, die sowohl dem Anfänger auf diesem Gebiet als auch dem Fachmann eine Gegenüberstellung und Zusammenschau der wichtigsten Publikationen vermitteln. Begrüßenswert erscheint uns die Einteilung der Kapitel, die nach kurzer entwicklungsgeschichtlicher und anatomischer Vorbemerkung fast ausschließlich nach funktionellen, zum Teil an Tierexperimenten gewonnenen Gesichtspunkten ausgerichtet ist. Auch auf die Korrelation zu den endokrinen Drüsen wird eingegangen.

Bargmann als ausgezeichneter Kenner dieses Gebietes versteht immer wieder zahlreiche noch nicht genügend geklärte oder vollständig offene wichtige Fragen aufzudecken und wertvolle Hinweise zu ihrer Erforschung zu geben. Dadurch hebt er den Wert dieser Monographie über eine reine Zusammenstellung aller bis 1954 erschienenen Arbeiten weit hinaus.

Zuletzt soll noch auf ein sorgfältig gesammeltes handbuchmäßiges Literaturverzeichnis hingewiesen werden, durch welches nicht zuletzt diese Schrift als unentbehrliches Nachschlagwerk bei allen fachlich Interessierten Eingang finden wird.

W. Kovac (Wien).

Bonhoff, G. und Lewrenz, H.: Über Weckamine. (Pervitin und Benzedrin.) (Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie, Heft 77.) Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag, 1954. VII, 144 S. DM 24.—.

Die soviel diskutierte leistungssteigernde Wirkung von Pervitin und Benzedrin erfährt in der Monographie von *Bonhoff* und *Lewrenz* eine eingehende pharmakologisch-klinische Analyse. Zunächst werden die körperlichen Wirkungen der vorgenannten Weckamine auf Kreislauforgane, Nieren, Atmungsorgane, Magen, Darm, Blut, Stoffwechsel, Sexualität, Sinnesorgane und Zentralnervensystem besprochen; dabei werden auch die therapeutischen Verwendungsmöglichkeiten als Kreislaufanalepticum, als ein über das Hypophysenzwischenhirnsystem wirkendes Diuretikum, als ein das Hungergefühl dämpfendes Entfettungsmittel, als Roborans, als schmerzlinderndes Wehemittel, als Wachhalter und Überwinder des Übermüdungs- bzw. Erschöpfungsgefühls hervorgehoben. Nach Erörterung der enthemmenden und antriebssteigernden psychischen Wirkungen nehmen die Autoren Stellung zur Frage der Intoxikationsmöglichkeiten durch Weckamine und beschäftigen sich eingehend aus psychiatrischer Sicht heraus mit der Pervitinsucht und

den Perivitinpsychosen; sie geben in diesen Kapiteln eine eigene, sehr interessante Kasuistik, beobachtet in der Psychiatrischen- und Nervenklinik der Universität Hamburg (Dir. Prof. *Bürger-Prinz*) bekannt. Abschließend kommen die Autoren zu der wichtigen Feststellung, daß körperliche Dauerschäden oder ein Verschleiß der Leistungsreserven des Organismus durch Pervitin oder Benzedrineinnahme bis heute nicht bekannt wurde und daß kein zwingender Grund besteht, „die Ablehnung des Pervitins zum Prinzip zu erheben". Die Lektüre dieser für jeden Arzt interessanten Monographie kann nur empfohlen werden.

A. Sturm (Wuppertal).

Hess, W. R.: Das Zwischenhirn. Syndrome, Lokalisationen, Funktionen. 2., erweiterte Aufl. Basel: Benno Schwabe & Co., 1954. 218 S. u. 88 Abb. und XXI Tafeln. Geb. sfr. 27.50.

Das Zwischenhirnbuch von *W. R. Hess,* dieses Standardwerk der neurovegetativen Forschung, in dem *Hess* eine zusammenfassende Übersicht über die Ergebnisse seiner jahrzehntelangen tierexperimentellen Studien gibt, liegt nunmehr in zweiter, erweiterter Auflage vor. Gegenüber der ersten Auflage ist das experimentelle Material erheblich ergänzt und in Vergleich gesetzt zu dem inzwischen stark angewachsenen wissenschaftlichen Schrifttum anderer, sich mit dem gleichen Forschungsgebiet beschäftigender Autoren. Die bisherigen drei Hauptkapitel des Buches wurden auf fünf erweitert: die triebhaften Reaktionen, wie affektive Abwehr, Wut, Freßtrieb, Bewegungs- und Fluchttrieb wurden als zweites Kapitel abgetrennt von dem Kapitel über „Reizeffekte und Ausschaltungssymptome aus der vegetativen Sphäre" (hinsichtlich Blutdruck, Puls, Atmung, Pupillomotorik, Kot- und Harnentleerung, Speichelfluß, Niesen, Erbrechen, Lecken, Fortpflanzung, Temperaturregulierung, Schlaf, Gähnen usw.). An das Kapitel über „Leistungen und Strukturen des extrapyramidal-motorischen Systems" schließt sich als neues Kapitel die Besprechung der „funktionellen Korrelationen", d. h. ein Bericht über tierexperimentelle Beobachtungen mit der *Hess*schen Methode in den Arealen des Stirnhirns (Area orbitalis, Area cingularis), in Nucleus caudatus, Tectum opticum und Cerebellum. Die wichtige Konsequenz dieses Berichtes ist, daß „der Cortex an seiner Stellung als souveränes Organ zugunsten tieferliegender Hirnabschnitte Wesentliches einbüßt, womit nicht nur vertiefte Einsicht gewonnen, sondern auch den Interessen der klinischen Medizin gedient ist". Das Buch schließt wiederum mit einer Schilderung der experimentellen Technik. Wer sich mit Zwischenhirnproblemen beschäftigt, sei es als Anatom, Physiologe, Pharmakologe oder Kliniker, wird auch die zweite Auflage des *Hess*schen Buches in seiner Bibliothek nicht entbehren können.

A. Sturm (Wuppertal).

Kux, E.: Thorakoskopische Eingriffe am Nervensystem. Mit einem Geleitwort von Prof. *B. Breitner.* Stuttgart: G. Thieme, 1954. XII, 130 S. u. 51, teils mehrf. Abb. Ganzl. DM 28.50.

. *Kux* hat das alte endoskopische Verfahren von *Jakobaeus* der Verwachsungslösung beim unvollständigen Pneumothorax zu einer allgemein-chirurgischen Methode ausgebaut zum Zwecke der endoskapischen Darstellung und operativen Durchtrennung der Nerven im Brustraum, und zwar des sympathischen Grenzstranges vom unteren Ende des Ganglion stellatum bis zum Durchtritt durch das Zwerchfell (einschließlich seiner splanchnischen Äste und Rami communicantes), der Intercostalnerven, eines großen Teils des Vagus und fast des ganzen Phrenicus. In schönen Farbphotographien werden die bei seiner Methode durch die spiegelnd dünne Pleura parietalis durchscheinenden Nervenstränge an der hinteren Brust-

wand dem Leser seiner Monographie, die eine eingehende Beschreibung der technischen Einzelheiten des für jeden Chirurgen wohl nicht allzu schwer erlernbaren Verfahrens bringt, vor Augen geführt. Die Darstellung dieser Nerven gelingt endoskopisch oft besser als durch die große transpleurale Thoracotomie, die durch die rasch einsetzende Hyperämie die Übersicht erschwert. Die wichtigste Indikation der *Kux*schen Methode ist die Magenulcustherapie, wobei die an sich schon großen Erfolge der Sympathico-Splanchnikotomie durch die kombinierte Vago- und Sympathicotomie noch erhöht werden konnten. Der geringfügige, nur eine etwa zweitägige klinische Behandlung erfordernde operative Eingriff vermochte in etwa 80% (bei nicht länger als einjährigem Ulcus sogar bis zu 100%!) eine sofortige Schmerzfreiheit des Ulcusträgers und eine Abheilung des Ulcus ohne sonstige diätetische Schonung und ohne längere Unterbrechung der Arbeitsfähigkeit herbeizuführen. Bisweilen konnten in Tagesfrist große Magengeschwürsnischen um die Hälfte verkleinert werden — eine Bestätigung der von mir seit langem vertretenen Ansicht, daß Nischensymptome in erster Linie durch eine umschriebene sympathicotone Magenwandparese bedingt sind. Sonstige Indikationsgebiete der Methode sind: Ulcus pepticum jejuni (kombinierte Vago-Sympathicotomie), Cardiospasmus (Vagotomie und Splanchnicotomie), Pylorusspasmus (nur Splanchnicotomie), Angina pectoris (mehrfache Durchtrennung des oberen Grenzstrangdrittels und Depotnovocainblockade des Ganglion stellatum), nichtfixierte Hypertonien (Sympathicotomie und einseitige Vagusdurchtrennung), resistente „*Bronkhorst*-Cavernen" bei gutsitzendem Pneumothorax (Durchtrennung des Brustgrenzstranges und Novocainblockade des Vagus und Phrenicus). Bisweilen vermochte die Grenzstrangdurchtrennung bzw. kombinierte Vagosympathicotomie eine langanhaltende Schmerzfreiheit beim Magenkarzinom und bei Gallenwegsdyskinesien nach Cholecystectomien, eine Beseitigung von unstillbarem Singultus, einen raschen Rückgang eines Parenchymikterus, eine Verminderung der Insulinresistenz bzw. eine größere Insulinempfindlichkeit beim Diabetes melitus zu erreichen. Als „zukunftsträchtige" Indikationsgebiete werden von *Kux* Asthma bronchiale und Pancreatitis bezeichnet.

Dieses breite Spektrum der Anwendungsmöglichkeiten der *Kux*schen Methode verlangt vor allem auch vom Internisten größtes Interesse. Es wäre sehr zu wünschen, daß sich die *Kux*sche Methode, die so eindrucksvoll verspricht, den Patienten vor größeren thoraxchirurgischen Eingriffen, aber auch vor wochenlanger internistischer Krankenhausbehandlung zu bewahren, allgemein einbürgert; damit würde sie auch zu einer wesentlichen Vertiefung der klinischen Zusammenarbeit zwischen Internisten und Chirurgen beitragen. *A. Sturm* (Wuppertal).

Winkle St.: Mikrobiologische und Serologische Diagnostik mit Berücksichtigung der Pathogenese und Epidemiologie. Zweite, vollständig neubearbeitete Auflage unter Mitarbeit von *Lis Moser, U.-A. Salchow* und *A. Kaffka*. Stuttgart: G. Fischer, 1955. 276 zum größten Teil farbigen Abb. u. IX, 320 S. DM 78.—.

In dem Buch von *Stefan Winkle* „Mikrobiologische und Serologische Diagnostik" erschienen 1955 im Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart, wurde uns ein neues umfassendes, mit größter Sorgfalt und Übersichtlichkeit zusammengestelltes Werk übergeben. Es ist wohl in erster Linie für den Laboratoriumsfachmann, den Bakteriologen und Serologen geschrieben. Dem interessierten Praktiker kann es als in allen Belangen oft bis ins kleinste Detail gehende Nachschlagwerk dienen. Er wird bei aufmerksamer Lektüre, jedoch auch zahlreiche, recht einfache und rasch durchzuführende Untersuchungsmethoden finden, die ihm viele sonst schwierige Differentialdiagnosen erleichtern werden.

Auch auf die Art der Abnahme und Übersendung von Untersuchungsmaterial wird wiederholt hingewiesen, da eine erfolgreiche Auswertung oft durch unsachgemäße Behandlung des Materials in Frage gestellt wird. Ebenso betont der Autor die notwendige Fühlungnahme zwischen einsendendem Arzt und der Untersuchungsanstalt, da letztere kein „autonom mechanisch arbeitender Betrieb" ist, sondern ein Glied in der Kette der Untersuchungen sein soll, die den klinischen Befund ergänzen. Der Verfasser hat keine Mühe gescheut, das in den letzten Jahren so umfangreich angewachsene Gebiet, vor allem der Virologie, aber auch der Bakteriologie und der neuesten Erkenntnisse auf dem Gebiet der Blutgruppenbestimmung in seinen einzelnen Sparten eingehend zu behandeln und dem Leser in übersichtlicher Form tabellarisch zur Verfügung zu stellen. Gerade in diesen Bereichen ist die Vielfalt der Methoden so angewachsen, daß das Bedürfnis nach einem Sammelwerk, das Brauchbares von Unbrauchbaren scheidet, im Fachgebiet bestand. Die klare und übersichtliche Ausdrucksform wird noch durch zahlreiche sehr gute, meist färbige, Abbildungen bereichert.

Im allgemeinen Teil gibt der Verfasser Anleitungen über Kulturverfahren, Kleintierhaltung und Sektion, Desinfektion und Sterilisation, zitiert auch die diesbezüglichen Gesetzesbestimmungen, die andern Orts oft nur schwer zugänglich sind und mühsam zusammengetragen werden müssen. Genaue Angaben über Nährböden, Technik und Färbemethoden werden in ihrer Ausführlichkeit in jedem einschlägigen Laboratorium sehr erwünscht sein. Die schon oben erwähnte klare Schreibweise erlaubt es, dieses Buch auch in die Hände technischer Assistenten zu geben. Sie werden sich darin immer zurecht finden und die für ihre Arbeit nötigen Unterlagen erhalten. Besondere Anerkennung muß man noch der sorgfältigen und gediegenen Ausführung durch den Verlag zollen, dem es gelang, ganz vorzügliche Reproduktionen herzustellen, die ein naturgetreues Bild geben.

Die zahlreichen angeführten Vorzüge rechtfertigen ein Referat auch in einem Archiv, dessen Veröffentlichungen vielfach auf umfänglichen und verschiedenartigen Laboratoriumsuntersuchungen fußen. *C. Brecher* und *E. Lorber* (Wien).

Herausgeber, Eigentümer und Verleger: Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5. — Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. A. Sturm, Wuppertal, Heusnerstraße 29. — Druck: Friedrich Jasper, Wien III, Tongasse 12.

Fortsetzung von der II. Umschlagseite

Grundsätzlich werden nur Arbeiten aufgenommen, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind; der Autor verpflichtet sich, diese auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen. Mit der Annahme und Veröffentlichung des Manuskriptes geht das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder auf den Verlag über. Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme u. ä. von Heften der Zeitschrift, einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen. Die Autoren erhalten 75 Separata ihrer Arbeit kostenlos und können maximal weitere 125 Separata zum angemessenen Preis beziehen. Die Bestellung muß mit dem dem Fahnenabzug beiliegenden Bestellzettel bei der Rücksendung der korrigierten Fahnen erfolgen.

Das Manuskript ist möglichst in Maschinenschrift einzusenden. Der Titel der Arbeit soll kurz sein und sich auf eine Fragestellung beziehen. Knappe und prägnante Ausdruckweise im Text ist erwünscht; kasuistische Mitteilungen müssen besonders begründet sein. Jeder Arbeit ist eine Zusammenfassung in der Sprache des Beitrages beizufügen. Die Abbildungen, deren Anzahl möglichst klein gehalten werden soll, sind dem Manuskript auf gesonderten Blättern beizugeben. Für die Reproduktion besonders reichlichen Abbildungsmaterials ist im Interesse der Bezieher der Zeitschrift ein Kostenbeitrag zu leisten. Farbige Abbildungen können nur auf Kosten des Autors angefertigt werden. Autorenkorrekturen, das heißt nachträgliche Textänderungen, werden, soweit sie 10% der Satzkosten überschreiten, den Verfassern in Rechnung gestellt.

Der Verlag.

Soeben erschien:

Die neurovegetative Peripherie

Neurohistologisches Colloquium im Hygiene-Institut der Universität Wien unter dem Vorsitz von **A. Weber,** Genf. 2. September 1954. Schriftleitung: **C. Coronini,** Wien. (Acta Neurovegetativa/Supplementum VI.) Mit 161 Textabbildungen. V, 304 Seiten. Gr.-8°. 1955. S 393.—, DM 65.60, sfr. 67.10, $ 15.60.

Vorzugspreis für Abonnenten der „Acta Neurovegetativa":
S 354.—, DM 59.—, sfr. 60.40, $ 14.—.

Inhaltsverzeichnis: **Clara, M.,** Istanbul, Wo steht die Morphologie der neurovegetativen Peripherie? — **Weber, A.,** Genève, Différenciation des cellules dites „interstitielles" dans les plexus nerveux intestinaux, chez l'embryon de Cobaye. — **Hermann, H.,** Erlangen, Zum Problem der Zentren im peripheren vegetativen Nervensystem. — **Meyling, H. A.,** Utrecht, Das periphere Nervennetz und sein Zusammenhang mit den ortho- und parasympathischen Nervenfasern. — **Greving, R.,** und **W. Dressler,** Erlangen, Das plasmodiale nervöse Terminalnetz in der Submucosa des menschlichen Rectums. — **Garven, H. S. D.,** Glasgow, The Autonomic Ground Plexus in the Connective Tissues of the Human Nipple. — **Nelemans, F. A.,** and **J. Dogterom,** Utrecht, Structure and Function of the Peripheral Autonomic Nervous System. — **Obiditsch-Mayer, Irmtraut,** Wien, Nerval gesteuerte Regulationsmechanismen am Coronargefäßsystem des Hundeherzens. — **Niebauer, G.,** Wien, Histochemische Darstellungsmethoden von Hautnerven mittels Schiffs Reagens. — **Lassmann, G.,** Wien, Über die Verwendbarkeit der Silbermethoden zur Darstellung des peripheren vegetativen Nervensystems. — **Vonwiller, P.,** Rheinau-Zürich, Neue elektive Färbungen des Nervensystems. — **Jabonero, V.,** Oviedo, Die anatomischen Grundlagen der peripheren Neurosekretion. — **Coronini, C.,** Wien, Schlußwort.

Bisher erschienen:

Die chemische Blockierung des adrenergischen Systems am Menschen. Von **A. Bernsmeier,** München. Mit 49 Textabbildungen. VI, 142 Seiten. Gr.-8°. 1954. (Acta Neurovegetativa/Supplementum V.) S 174.—, DM 29.—, sfr. 29.70, $ 6.90.
Vorzugspreis für Bezieher der „Acta Neurovegetativa": S 156.60, DM 26.10, sfr. 26.70, $ 6.20.

Der anatomische Aufbau des peripheren neurovegetativen Systems. Von **V. Jabonero,** Valladolid. Mit 45 Textabbildungen. VIII, 159 Seiten. Gr.-8°. 1953. (Acta Neurovegetativa/Supplementum IV.) S 170.—, DM 28.40, sfr. 29.—, $ 6.75.
Vorzugspreis für Bezieher der „Acta Neurovegetativa": S 153.—, DM 25.50, sfr. 26.—, $ 6.—.

Entzündung, Entzündungsbereitschaft und Immunität. Von **Ph. Schwartz,** Istanbul. Mit 21 Textabbildungen. VI, 142 Seiten. Gr.-8°. 1953. (Acta Neurovegetativa/Supplementum III.) S 133.—, DM 22.—, sfr. 22.60, $ 5.25.
Vorzugspreis für Bezieher der „Acta Neurovegetativa": S 119.70, DM 19.80, sfr. 20.30, $ 4.75.

Bibliographia Neurovegetativa 1900—1950. Herausgegeben von **E. Fenz,** Wien. XVIII, 343 Seiten. Gr.-8°. 1953. (Acta Neurovegetativa/Supplementum II.) S 288.—, DM 48.—, sfr. 49.50, $ 11.40.
Vorzugspreis für Bezieher der „Acta Neurovegetativa": S 259.—, DM 43.20, sfr. 44.80, $ 10.30.

Der bedingte Reflex und die vegetative Rhythmik des Menschen. Von **H. Regelsberger,** Düsseldorf. Mit 46 Textabbildungen. VII, 172 Seiten. Gr.-8°. 1952. (Acta Neurovegetativa/Supplementum I.) S 193.—, DM 32.—, sfr. 33.—, $ 7.60.
Vorzugspreis für Bezieher der „Acta Neurovegetativa": S 174.—, DM 28.80, sfr. 29.70, $ 6.85.